

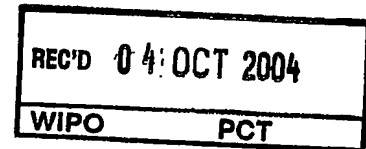


MINISTERIO
DE INDUSTRIA, TURISMO
Y COMERCIO



Oficina Española
de Patentes y Marcas

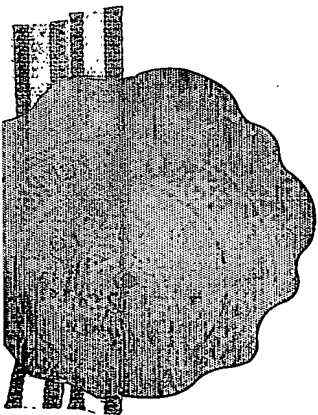
**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 200301815, que tiene fecha de presentación en este Organismo el 30 de Julio de 2003.

Madrid, 24 de Agosto de 2004



El Director del Departamento de Patentes
e Información Tecnológica.

P.D.

M^a DEL MAR BIARGE MARTÍNEZ



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA

Oficina Española
de Patentes y Marcas

INSTANCIA DE SOLICITUD

NUMERO DE SOLICITUD

P200301815

1) MODALIDAD:

☒ PATENTE DE INVENCION

☐ MODELO DE UTILIDAD

2) TIPO DE SOLICITUD:

☐ ADICION A LA PATENTE

☐ SOLICITUD DIVISIONAL

☐ CAMBIO DE MODALIDAD

☐ TRANSFORMACION SOLICITUD PATENTE EUROPEA

☐ PCT: ENTRADA FASE NACIONAL

(3) EXP. PRINCIPAL O DE ORIGEN:

MODALIDAD

Nº SOLICITUD

FECHA SOLICITUD

FECHA Y HORA DE PRESENTACION EN LA O.E.P.M.

FECHA Y HORA PRESENTACION EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.

(4) LUGAR DE PRESENTACION:

MADRID

CODIGO

28

5) SOLICITANTE (S): APELLIDOS O DENOMINACION SOCIAL

ABORATORIOS DEL DR.ESTEVE, S.A.

NOMBRE

NACIONALIDAD

ESPAÑOLA

CODIGO PAIS

ES

DNICIF

A-08037236

CNAE

PYME

4

3) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE:

DOMICILIO Avda. Mare de Deu de Montserrat, 221

LOCALIDAD BARCELONA

PROVINCIA BARCELONA

PAIS RESIDENCIA ESPAÑA

NACIONALIDAD ESPAÑOLA

TELÉFONO

FAX

CORREO ELECTRÓNICO

CODIGO POSTAL 08041

CODIGO PAIS ES

CODIGO PAIS ES

6) INVENTOR (ES):

APELLIDOS

NOMBRE

NACIONALIDAD

CODIGO

ORRENS JOVER

ASTRILLO PEREZ

RIGOLA CONSTANSA

ANTONI

JOSE AURELIO

JORDI

ESPAÑOLA

ESPAÑOLA

ESPAÑOLA

PAIS

ES

ES

ES

☐ EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR

☒ EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O ÚNICO INVENTOR

(9) MODO DE OBTENCION DEL DERECHO:

☒ INVENC. LABORAL

☐ CONTRATO

☐ SUCESION

7) TITULO DE LA INVENCION:

A COMBINACION DE SUSTANCIAS ACTIVAS.

8) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:

☐ SI

☒ NO

9) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR

10) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:

PAIS DE ORIGEN

CODIGO
PAIS

NUMERO

FECHA

FECHA

11) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/86 DE PATENTES

12) AGENTE /REPRESENTANTE: NOMBRE Y DIRECCION POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CODIGO) (RELLÉNESE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)

ANGEL DAVILA BAZ 544/4 c/Goya No.11, 28001 MADRID

13) RELACION DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:

☐ DESCRIPCION Nº DE PAGINAS: 302

☐ Nº DE REIVINDICACIONES: 43

☐ DIBUJOS. Nº DE PAGINAS:

☐ LISTA DE SECUENCIAS Nº DE PAGINAS:

☐ RESUMEN

☐ DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☐ TRADUCCION DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☒ DOCUMENTO DE REPRESENTACION

☒ JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASA DE SOLICITUD

☐ HOJA DE INFORMACION COMPLEMENTARIA

☐ PRUEBAS DE LOS DIBUJOS

☐ CUESTIONARIO DE PROSPECCION

☒ OTROS: DOC.DECLARACION

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

(VER COMUNICACION)

FIRMA DEL FUNCIONARIO

14) NOTIFICACION SOBRE LA TASA DE CONCESION:

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, o los diez días que establece el art. 81 del R.D. 2245/1986.

15) SR. DIRECTOR DE LA OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

nacion@oepm.es

PT0025

NO CUMPLIMENTAR LOS RECUADROS ENMARCADOS EN ROJO



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

NÚMERO DE SOLICITUD

P200301815

FECHA DE PRESENTACIÓN

] PATENTE DE INVENCION

☐ **MODELO DE UTILIDAD**

SOLICITANTES:	APELLIDOS O DENOMINACIÓN SOCIAL	NOMBRE	NACIONALIDAD	CÓDIGO PAÍS	DNI/CIF	CNAE	PYME

INVENTORES:	APELLIDOS	NOMBRE	NACIONALIDAD
SCHMANN		HELMUT HEINRICH	ALEMANA
RCÉ VIDAL		RAMON	ESPAÑOLA
DONY SOLER		XAVIER	ESPAÑOLA
RDAL ZUERAS		ALBERTO	ESPAÑOLA
S PRIÓ		JOSEP	ESPAÑOLA

2) EXPOSICIONES OFICIALES:	LUGAR	FECHA

3) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:	CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA
PAÍS DE ORIGEN			



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marca:

12

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

21 NÚMERO DE SOLICITUD

P200301815

31 NÚMERO

DATOS DE PRIORIDAD

32 FECHA

33 PAÍS

22 FECHA DE PRESENTACIÓN

62 PATENTE DE LA QUE ES
DIVISORIA

71 SOLICITANTE (S)

LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.

DOMICILIO Av. Mare de Deu de Montserrat 221, 08041
BARCELONA

NACIONALIDAD ESPAÑOLA

72 INVENTOR (ES) ANTONI TORRENS JOVER, JOSE AURELIO CASTRILLO PEREZ, JORDI FRIGOLA CONSTANSA, HELMUT HEINRICH
BUSCHMANN, RAMON MERCE VIDAL, XAVIER CODONY SOLER, ALBERTO DORDAL ZUERAS, JOSEP MAS PRIÓ

51 Int. Cl.

GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)

54 TÍTULO DE LA INVENCION

LA COMBINACION DE SUSTANCIAS ACTIVAS

57 RESUMEN

LA COMBINACION DE SUSTANCIAS ACTIVAS

La presente invención se refiere a una combinación de sustancias activas que comprende al menos un compuesto con afinidad por el receptor del neuropéptido Y y al menos un compuesto con afinidad por el receptor 5-HT6, un medicamento que comprende dicha combinación de sustancias activas y el uso de dicha combinación de sustancias activas para la fabricación de un medicamento.

La combinación de sustancias activas

La presente invención se refiere a una combinación de sustancias activas que comprende al menos un compuesto con afinidad por el receptor del neuropéptido Y, preferiblemente del neuropéptido Y5, y al menos un compuesto con afinidad por el receptor 5-HT₆, un medicamento que comprende dicha combinación de sustancias activas y el uso de dicha combinación de sustancias activas para la fabricación de un medicamento.

La superfamilia de receptores de serotonina (5-HT) comprende 7 clases (5-HT₁-5-HT₇) que abarcan 14 subclases humanas [D. Hoyer, et al., *Neuropharmacology*, **1997**, 36, 419]. El receptor 5-HT₆ ha sido el último receptor de serotonina identificado por clonación molecular tanto en rata [F.J. Monsma, et al., *Mol. Pharmacol.*, **1993**, 43, 320; M. Ruat, et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1993**, 193, 268] como en humanos [R. Kohen, et al., *J. Neurochem.*, **1996**, 66, 47]. Los compuestos con afinidad al receptor 5-HT₆ son útiles en el tratamiento de diversos trastornos del Sistema Nervioso Central y del aparato Gastrointestinal como el síndrome del intestino irritable. Los compuestos con afinidad al receptor 5-HT₆ son útiles para el tratamiento de la ansiedad, depresión y trastornos cognitivos de la memoria [M. Yoshioka, et al., *Ann. NY Acad. Sci.*, **1998**, 861, 244; A. Bourson, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **1998**, 125, 1562; D.C. Rogers, et al., *Br. J. Pharmacol. Suppl.*, **1999**, 127, 22P; A. Bourson, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1995**, 274, 173; A.J. Sleight, et al., *Behav. Brain Res.*, **1996**, 73, 245; T.A. Branchek, et al., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **2000**, 40, 319; C. Routledge, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **2000**, 130, 1606]. Se ha demostrado que los antipsicóticos típicos y atípicos para el tratamiento de la esquizofrenia tienen una elevada afinidad por los receptores 5-HT₆ [B.L. Roth, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1994**, 268, 1403; C.E. Glatt, et al., *Mol. Med.*, **1995**, 1, 398; F.J. Mosma, et al., *Mol. Pharmacol.*, **1993**, 43, 320; T. Shinkai, et al., *Am. J. Med. Genet.*, **1999**, 88, 120]. Los compuestos con afinidad al receptor 5-HT₆ son útiles para el tratamiento de la hiperkinesia infantil (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder) [W.D. Hirst,

et al., *Br. J. Pharmacol.* , **2000**, *130*, 1597; C. Gérard, et al., *Brain Research* , **1997**, *746*, 207; M.R. Pranzatelli, *Drugs of Today* , **1997**, *33*, 379].

Además, se ha demostrado que el receptor 5-HT₆ también desempeña un papel en la ingestesta de alimentos [*Neuropharmacology*, **41**, **2001**, 210-219]. Los trastornos alimentarios, particularmente la obesidad, son una amenaza seria y creciente para la salud de las personas de todos los grupos de edad, ya que incrementan el riesgo de desarrollar otras enfermedades serias, incluso mortales, como la diabetes y las enfermedades coronarias.

El neuropéptido Y (NPY), aislado por primera vez en extractos de cerebro porcino (Tatemoto et. al. *Nature* **1982**, *296*, 659), es un péptido de 36 aminoácidos perteneciente a la familia de los polipéptidos pancreáticos, y es uno de los péptidos más abundantes en el cerebro y en el sistema nervioso central. Además, el NPY se encuentra distribuido también en varias partes del sistema nervioso periférico.

Diversos estudios sugieren que el NPY juega un papel importante en la regulación de la ingestión de alimentos y particularmente en disfunciones alimentarias incluyendo, por ejemplo, obesidad, anorexia y bulimia. Concretamente, el NPY es un poderoso estimulante de la ingestión de alimentos. Así, cuando se inyecta directamente al SNC de ratones saciados provoca en estos un aumento significativo del apetito (Clark J. T. et. al. *Endocrinology* **1984**, *115*, 427; Levine A. S. et. al. *Peptides* **1984**, *5*, 1025; Stanley B. G. et. al. *Life Sci.* **1984**, *35*, 2635; Stanley B. G. et. al. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1985**, *82*, 3940). Por otra parte, el NPY puede jugar un papel en la regulación de las funciones cognitivas, como por ejemplo la memoria, (Flood J. F. et. al. *Brain Res.* **1987**, *421*, 280; Redrobe J. P. et. al. *Brain Res.* **1999**, *848*, 153) y ser activo en procesos de ansiedad (Heilig M. et. al. *Reg. Peptides* **1992**, *41*, 61) y depresión (Heilig M. et. al. *Eur. J. Pharmacol.* **1988**, *147*, 465).

Por otro lado, el NPY se encuentra también distribuido en el sistema periférico. Algunos estudios indican que puede estar implicado, entre otros, en procesos de hipertensión (Michel M. C: et. al. *J. Hypertens.* **1995**, *13*, 385), y analgesia (Gehlert D. R. *Life Sci.* **1994**, *55*, 551).

5

Las proteínas endógenas que constituyen los receptores que se ligan al NPY han sido ampliamente estudiadas. Varias han sido clonadas y expresadas. En la actualidad, son reconocidos seis diferentes subtipos de receptores, denominados Y1 a Y6, (Hisplkind P A. et. al. *Annu. Rep. Med. Chem.* **1996**, *31*, 1; Grundemar L. et. al. *TIPS Reviews*, *15*, 153,1994). Cada subtipo de receptor del NPY está generalmente asociado a una actividad biológica diferente. Así por ejemplo, el receptor Y2 se encuentra implicado en la inducción de convulsiones en ratas (Dumont Y. et. al. *Brit. J. Pharmacol.* **2000**, *129*, 1075).

10

15

El receptor que ha sido identificado más recientemente es el Y5 (Hu et. al. *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 26315). Existen evidencias de que el receptor Y5 presenta un perfil farmacológico relacionado con la ingestión alimenticia que es único si se compara con los otros subtipos de receptores. El hecho de que el péptido [D-Trp³²]NPY, un agonista selectivo del receptor Y5, que no presenta afinidad por el receptor Y1, estimule la ingestión de alimentos en ratas (Gerald C. et. al. *Nature*, **1996**, *382*, 168), favorece la hipótesis que relaciona al receptor Y5 con el consumo exagerado de alimentos. Consecuentemente, los compuestos que tengan afinidad por el receptor Y5 deben ser eficaces inhibiendo la ingestión de alimentos y muy útiles en el control de enfermedades como la obesidad u otros trastornos alimentarios como anorexia, bulimia, caquexia o diabetes de tipo II. Además, se ha sugerido que dichos compuestos son útiles para controlar enfermedades como artritis o epilepsia.

20

25

30

Aunque los compuestos convencionales con afinidad por los receptores NPY y los compuestos convencionales con afinidad por los receptores 5-HT₆ son generalmente eficaces para tratar trastornos relacionados con los receptores NPY y los receptores 5-HT₆ respectivamente, muestran por otra parte eventualmente efectos secundarios adversos.

Por lo tanto, fue objeto de la presente invención proporcionar un medicamento adecuado para la profilaxis y/o tratamiento de los trastornos relacionados con los receptores NPY, preferiblemente los receptores NPY5, y los receptores 5-HT₆, que preferiblemente no muestre los efectos secundarios adversos de los compuestos convencionales con afinidad por el receptor NPY o el receptor 5-HT₆, o que dichos efectos sean como mínimo menos frecuentes y/o menos pronunciados.

Así, un aspecto de la presente invención es una combinación de sustancias activas, que contiene:

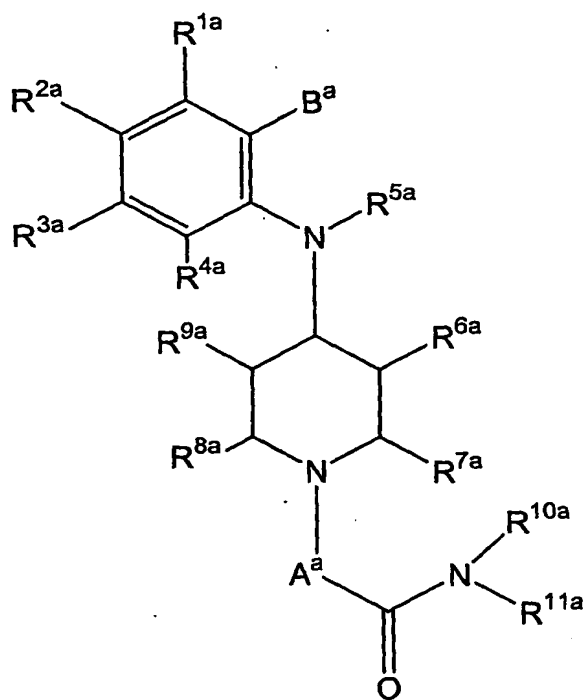
(A) al menos un compuesto con afinidad por el receptor del neuropéptido Y (NPY) y

(B) al menos un compuesto con afinidad por el receptor 5-HT₆.

Sorprendentemente, se ha hallado que los compuestos con afinidad por el receptor NPY y los compuestos con afinidad por el receptor 5-HT₆ muestran un efecto synérgico en sus actividades farmacológicas. Por consiguiente, puede reducirse la dosis de los compuestos correspondientes en comparación a la dosis necesaria para una administración individual de esos compuestos.

Preferiblemente la combinación de sustancias activas de la presente invención puede contener como componente (A) al menos un compuesto con afinidad por el receptor del neuropéptido Y5 (NPY5).

Preferiblemente la combinación de las sustancias activas de la presente invención puede contener como componente (A) al menos un compuesto con afinidad por el receptor del neuropéptido Y (NPY), preferiblemente del neuropéptido Y5 (NPY5), que es seleccionado del grupo constituido por los compuestos piperidínicos 1,4 disustituídos de fórmula general (Ia),



(Ia)

en la cual

- 10 R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a} son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo,
- 15 que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía

un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, un grupo nitro, ciano, $-\text{OR}^{12a}$, $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})\text{R}^{13a}$, $-(\text{C}=\text{O})-\text{OR}^{13a}$, $-\text{SR}^{14a}$, $-\text{SOR}^{14a}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{14a}$, $-\text{NH}-\text{SO}_2\text{R}^{14a}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ y $-\text{NR}^{15a}\text{R}^{16a}$,

5

R^{5a} representa hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, o un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido,

10

R^{6a} , R^{7a} , R^{8a} , R^{9a} son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente en hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, un grupo ciano y un grupo $-\text{COOR}^{17a}$,

15

A^a representa un miembro puente $-\text{CHR}^{18a}-$ o $-\text{CHR}^{18a}-\text{CH}_2-$,

20

B^a representa un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, un grupo COOR^{19a} , un grupo $-(\text{C}=\text{O})\text{R}^{20a}$ o un grupo $-\text{CH}_2\text{OR}^{23a}$,

25

R^{10a} representa hidrógeno, un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

30

R^{11a} representa un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente
5 conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo
opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con
10 un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o bien

R^{10a} y R^{11a} junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático, opcionalmente al menos
15 monosustituido, que puede contener al menos un heteroátomo adicional como miembro del anillo y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

R^{12a} representa hidrógeno, un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o
20 insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o
puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos
25 opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con
un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

30 R^{13a} representa hidrógeno, un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático

saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente
conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede
enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o
puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos
opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo
opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo
alquileo opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con
un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos
monosustituido,

R^{14a} representa un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado,
opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático saturado o
insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente
conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede
enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o
puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos
opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo
opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo
alquileo opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con
un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos
monosustituido,

R^{15a} y R^{16a} son cada uno independientemente seleccionados del grupo
consistente en hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos
monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical
cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido,
opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo,
que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos
monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o
policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o
heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía
un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede

condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

o bien R^{15a} y R^{16a} junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático, que puede ser al menos monosustituido y/o contener al menos un heteroátomo adicional como miembro del anillo,

R^{17a} representa hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

R^{18a} representa hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

R^{19a} representa hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos

monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

5 R^{20a} representa hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o
10 policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo $NR^{21}R^{22}$,

R^{21a} representa hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, o
15 un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

20 R^{22a} representa hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos
25 monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

R^{23a} representa hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, que puede
30 comprender al menos un heteroátomo como miembro de la cadena, o un grupo $-(C=O)R^{13a}$,

opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales, preferiblemente sus sales fisiológicamente aceptables, o solvatos correspondientes.

Según la presente invención, un sistema de anillos mono o policíclico significa un sistema de anillos hidrocarbonados mono o policíclico que puede ser saturado, insaturado o aromático. Si el sistema de anillos es policíclico, cada uno de sus diferentes anillos puede mostrar un grado distinto de saturación, es decir, puede ser saturado, insaturado o aromático. Opcionalmente, cada uno de los anillos del sistema de anillos mono o policíclicos puede contener uno o más heteroátomos como miembros del anillo, que pueden ser idénticos o diferentes y que pueden preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en N, O, S y P, y más preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en N, O y S. Preferiblemente, el sistema de anillos policíclico puede incluir dos anillos condensados. Los anillos del sistema de anillos mono o policíclicos tienen preferentemente 5 o 6 miembros.

Si uno o más de los residuos R^{1a} - R^{23a} y B^a representa un radical alifático, que es sustituido por uno o más sustituyentes, a menos que se defina de otra forma, cada uno de estos sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxilo, halógeno, C_{1-4} -alcoxi lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C_{1-4} lineal o ramificado, perfluoroalquilo C_{1-4} lineal o ramificado, amino, carboxi, amido, ciano, nitro, $-SO_2NH_2$, $-CO-C_{1-4}$ -alquilo, $-SO-C_{1-4}$ -alquilo, $-SO_2-C_{1-4}$ -alquilo, $-NH-SO_2-C_{1-4}$ -alquilo, donde el alquilo C_{1-4} puede ser en cada caso lineal o ramificado, un radical fenilo o naftilo no sustituido o al menos monosustituido, y un radical furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo e isoquinolinilo no sustituido o al menos monosustituido, seleccionado preferentemente del grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, metoxi, etoxi, CF_3 y un radical fenilo no sustituido. Si cualquiera de los sustituyentes mencionados anteriormente, es en sí mismo al

menos monosustituido, dichos sustituyentes pueden seleccionarse preferentemente del grupo consistente en F, Cl, metilo y metoxi.

Si uno o más de los residuos R^{1a} - R^{22a} y B^a representa un radical cicloalifático que, a menos que se defina de otra forma, es sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de estos sustituyentes puede preferentemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxilo, halógeno, C_{1-4} -alquilo lineal o ramificado, alcoxi C_{1-4} lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C_{1-4} lineal o ramificado, fenoxi, benzoilo, ciclohexilo, perfluoroalquilo C_{1-4} lineal o ramificado, $-NR^{Aa}R^{Ba}$ donde R^{Aa} y R^{Ba} son seleccionados cada uno independientemente del grupo consistente en H, un radical alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, $-CH_2-CH_2-OH$ y fenilo, carboxi, amido, ciano, nitro, $-SO_2NH_2$, $-CO-C_{1-4}$ -alquilo, $-CO-OC_{1-4}$ -alquilo, $-SO-C_{1-4}$ -alquilo, $-SO_2-C_{1-4}$ -alquilo, $-NH-SO_2-C_{1-4}$ -alquilo, donde el alquilo C_{1-4} puede en cada caso ser un lineal o ramificado, fenilo o naftilo no sustituido o al menos monosustituido y un radical furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo e isoquinolinilo no sustituido o al menos monosustituido, seleccionado más preferentemente de un grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, metilo, etilo, metoxi, etoxi, benzoilo, fenoxi, ciclohexilo, $-CF_3$, $-CO-CH_3$, $-CO-OCH_3$, $-NR^{Aa}R^{Ba}$ donde R^{Aa} y R^{Ba} son seleccionados cada uno independientemente del grupo consistente en H, un radical alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, $-CH_2-CH_2-OH$ y fenilo, y un radical fenilo no sustituido. Si cualquiera de los sustituyentes mencionados anteriormente es en sí mismo, al menos monosustituido, dichos sustituyentes pueden seleccionarse preferiblemente del grupo consistente en F, Cl, metilo y metoxi.

Si uno o más de los residuos R^{1a} - R^{4a} y R^{10a} - R^{18a} comprende un grupo alquileno que, a menos que se defina de otra forma, es sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de estos sustituyentes puede preferentemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxilo, halógeno, alcoxi C_{1-4} lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C_{1-4} lineal o ramificado, perfluoroalquilo C_{1-4} lineal o ramificado, amino, carboxi, amido, ciano, nitro, $-SO_2NH_2$, $-CO-C_{1-4}$ -alquilo, $-SO-C_{1-4}$ -

4-alquilo, -SO₂-C₁₋₄-alquilo, -NH-SO₂-C₁₋₄-alquilo, donde el alquilo C₁₋₄ puede ser lineal o ramificado, un radical fenilo o naftilo no sustituido o al menos monosustituido y un radical furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo e isoquinolinilo no sustituido o al menos monosustituido, seleccionado más preferentemente del grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, metoxi, etoxi, CF₃ y fenilo no sustituido. Si cualquiera de los sustituyentes mencionados anteriormente es en sí mismo, al menos monosustituido, dichos sustituyentes pueden seleccionarse preferiblemente del grupo consistente en F, Cl, metilo y metoxi.

Si uno o más de los residuos R^{1a}-R^{4a} y R^{10a}-R^{22a} comprende un sistema de anillos mono o policíclicos que, a menos que se defina de otra forma, es sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de estos sustituyentes puede preferentemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado, perfluoroalquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, amino, carboxi, amido, ciano, ceto, nitro, -SO₂NH₂, -CO-C₁₋₄-alquilo, -SO-C₁₋₄-alquilo, -SO₂-C₁₋₄-alquilo, -NH-SO₂-C₁₋₄-alquilo, donde el alquilo C₁₋₄ puede ser lineal o ramificado, un radical fenilo o naftilo no sustituido o al menos monosustituido y furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo e isoquinolinilo no sustituido o al menos monosustituido, seleccionado más preferentemente del grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, metilo, etilo, metoxi, etoxi, CF₃, ceto, ciano y un radical fenilo no sustituido. Si cualquiera de los sustituyentes mencionados anteriormente es en sí mismo al menos monosustituido, dichos sustituyentes pueden seleccionarse preferentemente del grupo consistente en F, Cl, metilo y metoxi.

Si uno o más de los residuos R^{1a}-R^{4a} y R^{10a}-R^{22a} representa o comprende un radical arilo que, a menos que se defina de otra forma, es sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de estos sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxilo, halógeno, alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado, alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C₁₋₄ lineal o

ramificado, fenoxi no sustituido o al menos monosustituido, benzoilo no sustituido o al menos monosustituido, ciclohexilo, perfluoroalquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, NR^{Aa}R^{Ba} donde R^{Aa} y R^{Ba} son seleccionados cada uno independientemente del grupo consistente en H, un radical alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, -CH₂-CH₂-OH y fenilo, carboxi, amido, ciano, -CH(OH)(fenilo), nitro, -SO₂NH₂, -CO-C₁₋₄-alquilo, -CO-OC₁₋₄-alquilo, -SO-C₁₋₄-alquilo, -SO₂-C₁₋₄-alquilo, -NH-SO₂-C₁₋₄-alquilo, donde el alquilo C₁₋₄ puede ser lineal o ramificado, un radical fenilo o naftilo no sustituido o al menos monosustituido y un radical furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo e isoquinolinilo no sustituido o al menos monosustituido, seleccionado más preferiblemente del grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, metilo, etilo, ciano, -CH(OH)(fenilo), metoxi, etoxi, benzoilo no sustituido o al menos monosustituido, fenoxi no sustituido o al menos monosustituido, ciclohexilo, CF₃, -CO-CH₃, -CO-OCH₃, -NR^{Aa}R^{Ba} donde R^{Aa} y R^{Ba} son seleccionados cada uno independientemente del grupo consistente en H, un radical alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, -CH₂-CH₂-OH y fenilo, y un radical fenilo no sustituido. Si cualquiera de estos sustituyentes es en sí al menos monosustituido, dichos sustituyentes pueden seleccionarse preferiblemente del grupo consistente en F, Cl, metilo y metoxi.

Si uno o más de los residuos R^{1a}-R^{4a} y R^{10a}-R^{22a} representa o comprende un radical heteroarilo que, a menos que se defina de otra forma, es sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de estos sustituyentes puede preferentemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxilo, halógeno, alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado, alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado, fenoxi no sustituido o al menos monosustituido, benzoilo no sustituido o al menos monosustituido, ciclohexilo, perfluoroalquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, NR^{Aa}R^{Ba} donde R^{Aa} y R^{Ba} son seleccionados cada uno independientemente del grupo consistente en H, un radical alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, -CH₂-CH₂-OH y fenilo, carboxi, amido, ciano, nitro, -CH(OH)(fenil), -SO₂NH₂, -CO-C₁₋₄-alquilo, -CO-OC₁₋₄-alquilo, -SO-C₁₋₄-alquilo, -SO₂-C₁₋₄-alquilo, -NH-SO₂-C₁₋₄-alquilo, donde el alquilo C₁₋₄ puede ser lineal o ramificado,

un radical fenilo o naftilo no sustituido o al menos monosustituido y un radical furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo e isoquinolinilo no sustituido o al menos monosustituido, seleccionado más preferentemente del grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, metilo, etilo, ciano, metoxi, etoxi, benzoilo no sustituido o al menos monosustituido, fenoxi no sustituido o al menos monosustituido, ciclohexilo, CF_3 , $\text{CH}(\text{OH})(\text{fenilo})$, $-\text{CO}-\text{CH}_3$, $-\text{CO}-\text{OCH}_3$, $-\text{NR}^{\text{Aa}}\text{R}^{\text{Ba}}$ donde R^{Aa} y R^{Ba} son seleccionados cada uno independientemente del grupo consistente en H, un radical alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ y fenilo, y un radical fenilo no sustituido. Si cualquiera de los sustituyentes mencionados anteriormente, es en sí mismo al menos monosustituido, dichos sustituyentes pueden seleccionarse preferiblemente del grupo consistente en F, Cl, metilo y metoxi.

Si $\text{R}^{10\text{a}}$ y $\text{R}^{11\text{a}}$ y/o $\text{R}^{15\text{a}}$ y $\text{R}^{16\text{a}}$ forman un anillo heterocíclico que, a menos que se defina de otra forma, es sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de estos sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxilo, halógeno, alcoxi C_{1-4} lineal o ramificado, alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C_{1-4} lineal o ramificado, perfluoroalquilo C_{1-4} lineal o ramificado, amino, carboxi, amido, ciano, nitro, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ -alquilo, $-\text{SO}-\text{C}_{1-4}$ -alquilo, $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ -alquilo, $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ -alquilo, donde el alquilo C_{1-4} puede ser lineal o ramificado, un radical fenilo o naftilo no sustituido o al menos monosustituido y furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo e isoquinolinilo no sustituido o al menos monosustituido, seleccionado más preferentemente del grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, metoxi, etoxi, metilo, CF_3 y un radical fenilo no sustituido. Si cualquiera de los sustituyentes mencionados anteriormente es en sí mismo, al menos monosustituido, dichos sustituyentes pueden seleccionarse preferiblemente del grupo consistente en F, Cl, metilo y metoxi.

Si $\text{R}^{10\text{a}}$ y $\text{R}^{11\text{a}}$ y/o $\text{R}^{15\text{a}}$ y $\text{R}^{16\text{a}}$ forman un anillo heterocíclico que, a menos que se defina de otra forma, contiene uno o más heteroátomos adicionales como miembros del anillo, cada uno de estos heteroátomos puede preferiblemente

seleccionarse del grupo consistente en N, O y S, y más preferiblemente del grupo consistente en N y O.

Si uno o más de los residuos R^{1a} - R^{22a} y B^a representa un radical cicloalifático que, a menos que se defina de otra forma, contiene uno o más heteroátomos como miembros del anillo, cada uno de estos heteroátomos puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en N, O, S y P, y más preferiblemente del grupo consistente en N, O y S.

Si uno o más de los residuos R^{1a} - R^{4a} y R^{10a} - R^{22a} representa o comprende un radical heteroarilo que, a menos que se defina de otra forma, contiene uno o más heteroátomos adicionales como miembros del anillo, cada uno de estos heteroátomos puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en N, O, S y P, y más preferiblemente del grupo consistente en N, O y S.

Si R^{23a} representa un radical alifático, que comprenda al menos un heteroátomo como miembro de la cadena, cada uno de estos heteroátomos puede ser preferentemente O o S, más preferentemente O.

Compuestos preferidos de la fórmula general (Ia) son aquellos en los cuales R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^{4a} son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente en H, F, Cl, Br, un radical alifático C_{1-6} , saturado o insaturado, lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático C_3 - C_8 saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse vía un grupo alquileo C_1 - C_6 opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, un radical arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al

menos monosustituido, un grupo nitro, ciano, $-OR^{12a}$, $-O(C=O)R^{13a}$, $-(C=O)-OR^{13a}$, $-SR^{14a}$, $-SOR^{14a}$, $-SO_2R^{14a}$, $-NH-SO_2R^{14a}$, $-SO_2NH_2$ y $-NR^{15a}R^{16a}$,

5 R^{5a} representa hidrógeno, un radical alifático C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, o un radical cicloalifático C_{3-8} opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado,

10 R^{6a} , R^{7a} , R^{8a} , R^{9a} son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente en hidrógeno, un radical alifático C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático C_{3-8} , opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, un grupo ciano y un grupo $-COOR^{17a}$,

15 A^a representa un miembro puente $-CHR^{18a}-$ o $-CHR^{18a}-CH_2-$,

B^a representa un radical alifático C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático C_{3-8} opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, un grupo $COOR^{19a}$, un grupo COR^{20a} o un grupo $-CH_2OR^{23a}$,

20 R^{10a} representa hidrógeno, un radical alifático C_{1-6} , lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático C_{3-8} saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, o un radical arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente al menos monosustituido que puede enlazarse vía un grupo alquileo C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

30

R^{11a} representa un radical alifático C_{1-6} lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático

C₃-C₈ saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse vía un grupo alquileo C₁-C₆ opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo C₁₋₆ opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o bien

R^{10a} y R^{11a} junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo de 5 o 6 miembros heterocíclico saturado, insaturado o aromático, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener al menos un heteroátomo adicional como miembro del anillo y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

R^{12a} representa hidrógeno, un radical alifático C₁₋₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático C₃-C₈ saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse vía un grupo alquileo C₁-C₆ opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo de 5- o 6- miembros opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo C₁₋₆ opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

R^{13a} representa hidrógeno, un radical alifático C₁₋₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático C₃-C₈ saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo,

que puede enlazarse vía un grupo alquileo C_1-C_6 opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, que
5 puede enlazarse vía un grupo alquileo C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

R^{14a} representa un radical alifático C_{1-6} , lineal o ramificado, saturado o
10 insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático C_3-C_8 saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse vía un grupo alquileo C_1-C_6 opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o
15 policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

20 R^{15a} y R^{16a} son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente en hidrógeno, un radical alifático C_{1-6} , lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático C_3-C_8 saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido,
25 opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse vía un grupo alquileo C_1-C_6 opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente al menos monosustituido, que
30 puede enlazarse vía un grupo alquileo C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

o bien R^{15a} y R^{16a} junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático de 5 o 6 miembros, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener al menos un heteroátomo adicional como miembro del anillo,

R^{17a} representa hidrógeno, un radical alifático C₁₋₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático C_{3-C8} saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, o un radical arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo C₁₋₆ opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

R^{18a} representa hidrógeno, un radical alifático C₁₋₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático C_{3-C8} saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, o un radical arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo C₁₋₆ opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos, opcionalmente al menos monosustituido,

R^{19a} representa hidrógeno, un radical alifático C₁₋₆ opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático C_{3-C8} saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, que puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

R^{20a} representa hidrógeno, un radical alifático C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático C_{3-8} , opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, o un radical arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, que puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo $NR^{21a}R^{22a}$,

R^{21a} representa hidrógeno, un radical alifático C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático C_{3-8} , opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, o un radical arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, que puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

R^{22a} representa hidrógeno, un radical alifático C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático C_{3-8} , opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, o un radical arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, que puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

R^{23a} representa hidrógeno, un radical alifático C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, que puede comprender al menos un heteroátomo como miembro de la cadena, o un grupo $-(C=O)R^{13a}$,

opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales, preferiblemente

sus sales fisiológicamente aceptables, o los correspondientes solvatos, respectivamente.

Particularmente preferidos son compuestos de fórmula general (Ia) en la cual R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^{4a} son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente en H, F, Cl, Br, un radical alifático C_{1-3} opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático C_5 -o C_6 -, saturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse vía un grupo alquileo C_1 o C_2 opcionalmente al menos monosustituido, un grupo nitro, ciano, $-OR^{12a}$, $-OC(=O)R^{13a}$, $-SR^{14a}$ y $-NR^{15a}R^{16a}$, preferentemente seleccionado del grupo consistente en H, F, Cl, CH_3 , CH_2CH_3 , CF_3 , CF_2CF_3 , ciclopentilo, ciclohexilo, nitro, ciano y $-OR^{12a}$ y los residuos restantes R^{5a} - R^{23a} y A^a y B^a tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales, preferiblemente sus sales fisiológicamente aceptables, o los correspondientes solvatos, respectivamente.

También particularmente preferidos son compuestos de fórmula general (Ia) en la cual R^{5a} representa H o un radical alquilo C_{1-3} lineal o ramificado, preferiblemente H, CH_3 o CH_2CH_3 y los residuos restantes R^{1a} - R^{4a} , R^{6a} - R^{23a} , A^a y B^a tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales, preferiblemente sus sales fisiológicamente aceptables, o los correspondientes solvatos, respectivamente.

También particularmente preferidos son compuestos de fórmula general (Ia) en la cual R^{6a} , R^{7a} , R^{8a} , R^{9a} son cada uno seleccionados independientemente del grupo

consistente en H, un radical alquilo C_{1-3} lineal o ramificado, un ciano y un grupo $COOR^{17a}$, más preferiblemente seleccionados del grupo consistente en H, CH_3 , CH_2CH_3 y un grupo ciano, preferentemente todos representan H y los residuos restantes $R^{1a}-R^{5a}$, $R^{10a}-R^{23a}$, A^a y B^a tienen la significación indicada

5 anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales, preferiblemente sus sales fisiológicamente aceptables, o los correspondientes solvatos, respectivamente.

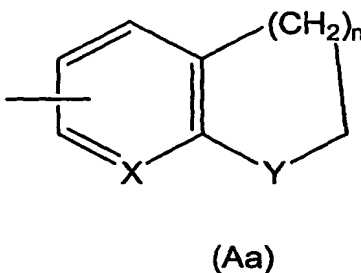
También particularmente preferidos son compuestos de fórmula general (Ia) en la cual B^a representa un radical alquilo C_{1-3} opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente ramificado, un grupo $COOR^{19a}$, o un grupo CH_2OR^{23a} ,
15 preferiblemente un grupo $COOR^{19a}$, un grupo CH_2OR^{23a} o un radical alquilo C_{1-2} , más preferentemente un grupo $COOR^{19a}$ o un grupo CH_2OR^{23a} , y los residuos restantes $R^{1a}-R^{23a}$ y A^a tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al
20 menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales, preferiblemente sus sales fisiológicamente aceptables, o solvatos correspondientes, respectivamente.

También particularmente preferidos son compuestos de fórmula general (Ia) en la cual R^{10a} representa hidrógeno o un radical alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, más
25 preferiblemente hidrógeno, y los residuos restantes $R^{1a}-R^{9a}$, $R^{11a}-R^{23a}$, A^a y B^a tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o
30 sus sales, preferiblemente sus sales fisiológicamente aceptables, o solvatos, respectivamente.

También particularmente preferidos son compuestos de fórmula general (Ia) en la cual R^{11a} se selecciona del grupo consistente en un radical fenilo no sustituido, un radical fenilo opcionalmente al menos monosustituido con un radical alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, un radical alcoxí C_{1-4} lineal o ramificado, un radical perfluoroalquilo C_{1-4} lineal o ramificado, un radical perfluoroalcoxí C_{1-4} lineal o ramificado, F, Cl, Br, ciclohexilo, fenilo, fenoxi, feniltio, benzoilo, ciano, $-C(=O)C_{1-2}$ -alquilo, $-C(=O)OC_{1-2}$ -alquilo, carboxi, $-CH(OH)(\text{fenilo})$, $-NR^{Aa}R^{Ba}$ donde R^{Aa} , R^{Ba} son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente en H, un radical alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, $-CH_2-CH_2-OH$ y un radical fenilo no sustituido,

un radical tiazol no sustituido,

un grupo de fórmula general (Aa),



en la cual

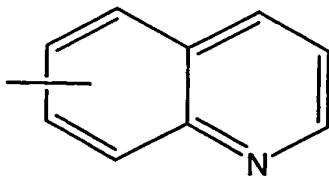
n es 1 o 2,

X representa CH o N,

Y representa CH_2 , O, $N-R^C$, $CH-OH$ o $C(=O)$,

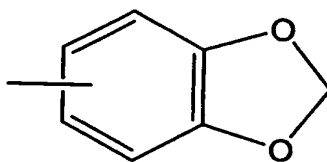
R^C es H o un radical alquilo C_{1-4} lineal o ramificado,

un grupo de fórmula (Ba),



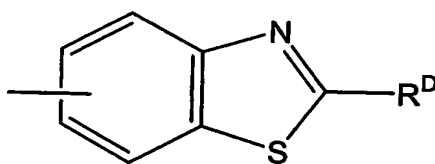
(Ba)

5 un grupo de fórmula (Ca),



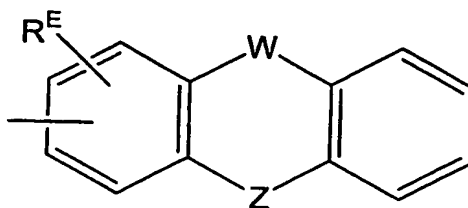
(Ca)

10 un grupo de fórmula general (Da),



(Da)

15 en la cual R^D es H o un radical alquilo C_{1-4} lineal o ramificado
y un grupo de fórmula general (Ea),



(Ea)

en la cual

5 R^E representa H, un radical alquilo C_{1-4} lineal o ramificado o un radical alcoxi C_{1-4} lineal o ramificado,

W representa un enlace entre los dos anillos aromáticos, CH_2 , $CH-OH$ o $C(=O)$,

10 Z representa CH_2 , O, S, $CH-OH$, $C(=O)$ o $N-R^F$ en la cual R^F representa H o un radical alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, y los residuos restantes R^1-R^{10} , $R^{12}-R^{23}$, A y B tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros,
15 preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales, preferiblemente sus sales fisiológicamente aceptables, o solvatos correspondientes, respectivamente.

También particularmente preferidos son compuestos de fórmula general (Ia) en la
20 cual R^{10a} y R^{11a} junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 6 miembros saturado, que es opcionalmente al menos monosustituido con un radical metilo y/o condensado con un radical fenilo o ciclohexilo no sustituido o al menos monosustituido, siendo dicho radical fenilo o ciclohexilo al menos monosustituido con F y/o OCH_3 y los residuos restantes R^{1a} .
25 R^{9a} , $R^{12a}-R^{23a}$, A^a y B^a tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales, preferiblemente sus
30 sales fisiológicamente aceptables, o solvatos correspondientes, respectivamente.

También particularmente preferidos son compuestos de fórmula general (Ia) en la cual R^{12a} representa H, un radical alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, un radical ciclohexilo o un radical fenilo, preferiblemente H, CH_3 , C_2H_5 o un radical fenilo, y los residuos restantes $R^{1a}-R^{11a}$, $R^{13a}-R^{23a}$, A^a y B^a tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales, preferiblemente sus sales fisiológicamente aceptables, o solvatos correspondientes, respectivamente.

También particularmente preferidos son compuestos de fórmula general (Ia) en la cual R^{13a} representa H, un radical alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, ciclohexilo o un radical fenilo, preferiblemente H, CH_3 , C_2H_5 o fenilo, y los residuos restantes $R^{1a}-R^{12a}$, $R^{14a}-R^{23a}$, A^a y B^a tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales, preferiblemente sus sales fisiológicamente aceptables, o solvatos correspondientes, respectivamente.

También particularmente preferidos son compuestos de fórmula general (Ia) en la cual R^{14a} representa H, un radical alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, ciclohexilo o un radical fenilo, preferiblemente H, CH_3 , C_2H_5 o fenilo, y los residuos restantes $R^{1a}-R^{13a}$, $R^{15a}-R^{23a}$, A^a y B^a tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales, preferiblemente sus sales fisiológicamente aceptables, o solvatos correspondientes, respectivamente.

También particularmente preferidos son compuestos de fórmula general (Ia) en la cual R^{15a} y R^{16a} son seleccionados cada uno independientemente del grupo

consistente en H, un radical alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, ciclohexilo y un radical fenilo, preferiblemente del grupo consistente en H, CH_3 , C_2H_5 y fenilo, y los residuos restantes R^{1a} - R^{14a} , R^{17a} - R^{23a} , A^a y B^a tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros,

5 preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales, preferiblemente sus sales fisiológicamente aceptables, o solvatos correspondientes, respectivamente.

10 También particularmente preferidos son compuestos de fórmula general (Ia) en la cual R^{17a} representa H, un radical alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, ciclohexilo o un radical fenilo, preferiblemente H, CH_3 , C_2H_5 o fenilo, y los residuos restantes R^{1a} - R^{16a} , R^{18a} - R^{23a} , A^a y B^a tienen la significación indicada anteriormente,

15 opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales, preferiblemente sus sales fisiológicamente aceptables, o solvatos correspondientes, respectivamente.

20 También particularmente preferidos son compuestos de fórmula general (Ia) en la cual R^{18a} representa H, un radical alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, o un radical fenilo, preferiblemente H, CH_3 o fenilo, y los residuos restantes R^{1a} - R^{17a} , R^{19a} - R^{23a} , A^a y B^a tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de

25 sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales, preferiblemente sus sales fisiológicamente aceptables, o solvatos correspondientes, respectivamente.

30 También particularmente preferidos son compuestos de fórmula general (Ia) en la cual R^{19a} representa H, o un radical alquilo C_{1-4} ramificado o lineal, preferiblemente H o un radical alquilo C_{1-2} , y los residuos restantes R^{1a} - R^{18a} , R^{20a} - R^{23a} , A^a y B^a tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente

en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales, preferiblemente sus sales fisiológicamente aceptables, o solvatos correspondientes, respectivamente.

También particularmente preferidos son compuestos de fórmula general (Ia) en la cual R^{20a} representa H, un radical alquilo C_{1-4} ramificado o lineal o un grupo $NR^{21a}R^{22a}$, preferiblemente H, un radical alquilo C_{1-2} o un grupo $NR^{21a}R^{22a}$ y los residuos restantes R^{1a} - R^{19a} , R^{21a} - R^{23a} , A^a y B^a tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales, preferiblemente sus sales fisiológicamente aceptables, o solvatos correspondientes, respectivamente.

También particularmente preferidos son compuestos de fórmula general (Ia) en la cual R^{21a} representa H o un radical alquilo C_{1-4} ramificado o lineal, preferiblemente H o un radical alquilo C_{1-2} y los residuos restantes R^{1a} - R^{20a} , R^{22a} , R^{23a} , A^a y B^a tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales, preferiblemente sus sales fisiológicamente aceptables, o solvatos correspondientes, respectivamente.

También particularmente preferidos son compuestos de fórmula general (Ia) en la cual R^{22a} representa H o un radical alquilo C_{1-4} ramificado o lineal, preferiblemente H o un radical alquilo C_{1-2} y los residuos restantes R^{1a} - R^{21a} , R^{23a} , A^a y B^a tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o

diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales, preferiblemente sus sales fisiológicamente aceptables, o solvatos correspondientes, respectivamente.

También particularmente preferidos son compuestos de fórmula general (Ia) en la cual R^{23a} representa H o un radical alquilo C_{1-4} ramificado o lineal, preferiblemente H o un radical alquilo C_{1-2} y los residuos restantes R^{1a} - R^{22a} , A^a y B^a tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales, preferiblemente sus sales fisiológicamente aceptables, o solvatos correspondientes, respectivamente.

Los más preferidos son los siguientes compuestos piperidínicos 1,4-disustituídos de fórmula general (Ia):

- [1] N(-9-Etil-9H-carbazol-3-il)-2-[4-(2-hidroximetil-6-metil-fenilamino)-piperidin-il]acetamida;
- [2] 2-[4-(2-Hidroximetil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-acetamida;
- [3] 2-[4-(2-Hidroximetil-6-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-acetamida;
- [4] N-(9-Hidroxi-9H-fluoren-3-il)-2-[4-(2-hidroximetil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida;
- [5] N-(9-Hidroxi-9H-fluoren-3-il)-2-[4-(2-hidroximetil-6-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida;

[6] 2-{1-[(9-Oxo-9H-fluoren-3-ilcarbamoil)-metil]-piperidin-4-ilamino}ácido benzoico metil éster y

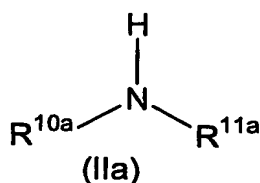
5 [7] 2-[4-(2-Hidroximetil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-fenil-acetamida,

[8] 2-[4-(2-Hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N -(1-oxo-indan-5-il)-acetamida,

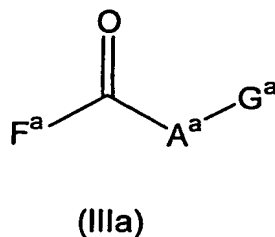
10 opcionalmente en forma de una sal, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable, más preferiblemente aún en forma de una sal de adición ácida fisiológicamente aceptable, más preferiblemente aún un clorhidrato, o un solvato correspondiente.

15 Los compuestos piperidínicos 1,4-disustituídos de fórmula general (Ia), en la cual R^{1a} - R^{23a} tienen la significación indicada anteriormente, pueden se preparados preferiblemente de forma que al menos un compuesto de fórmula general (IIa),

20

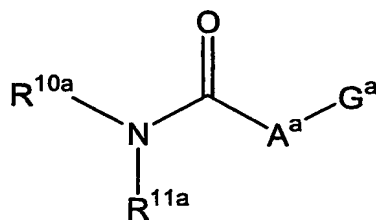


en el cual R^{10a} y R^{11a} tienen la significación indicada anteriormente, se hace reaccionar con al menos un compuesto de fórmula general (IIIa),



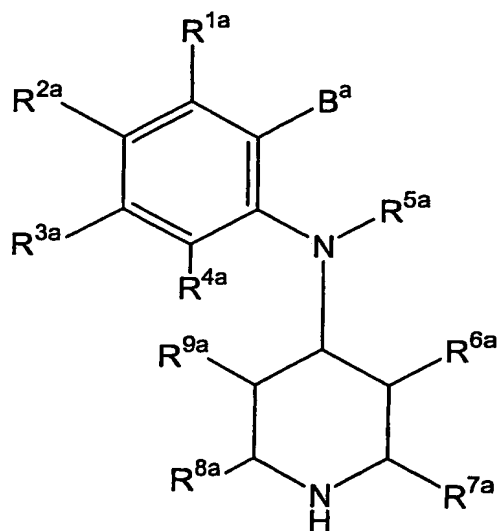
25

en el cual A^a tiene la significación indicada anteriormente, F^a representa halógeno, hidroxilo o un grupo O-acilo y G^a representa halógeno, preferiblemente cloro, en un medio de reacción adecuado y preferiblemente en presencia de al menos una base y/o al menos un agente auxiliar, haciendo reaccionar el compuesto así obtenido de fórmula general (IVa)



(IVa)

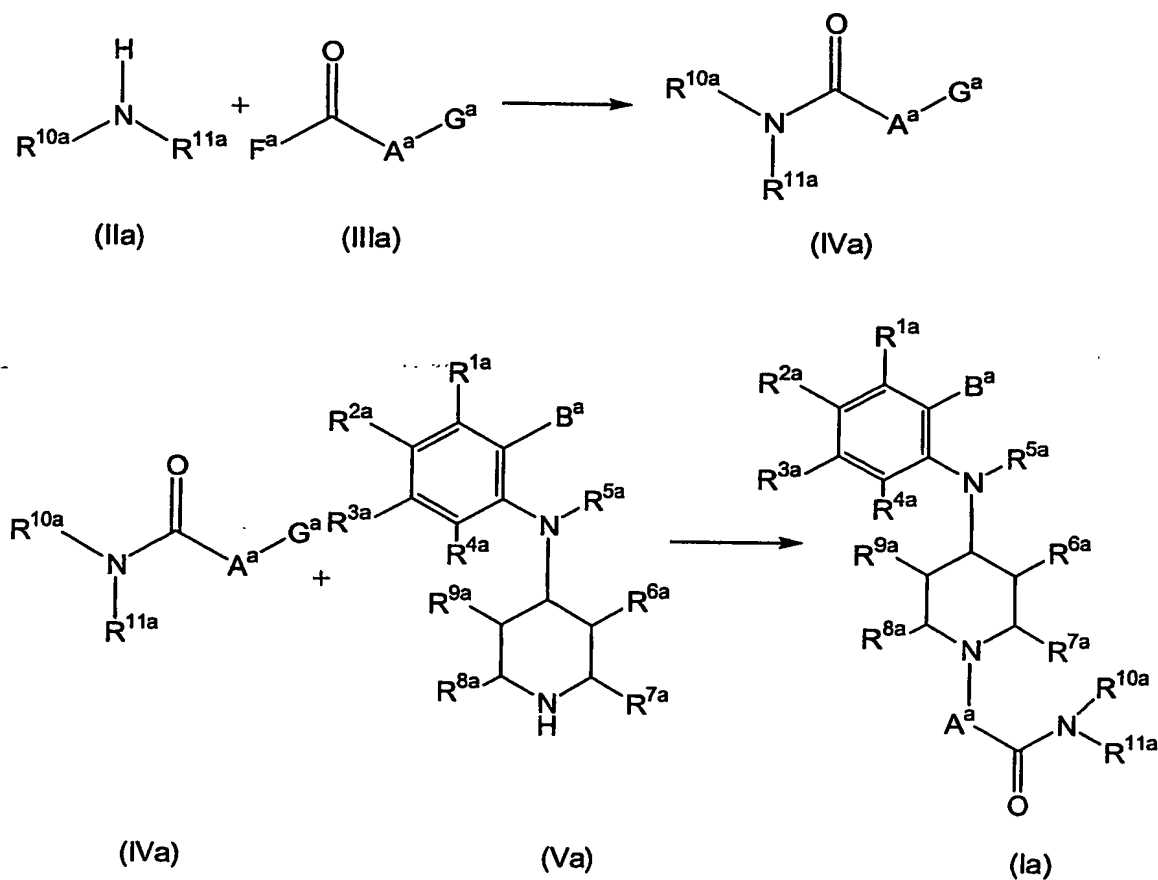
en el cual A^a , G^a , R^{10a} y R^{11a} tienen la significación indicada anteriormente, se hace reaccionar con al menos un compuesto piperidínico de fórmula general (Va) y/o una sal, preferiblemente su clorhidrato



(Va)

en el cual R^{1a} a R^{9a} y B^a tienen la significación indicada anteriormente, en un medio de reacción adecuado, opcionalmente en presencia de al menos una base y/o al menos un agente auxiliar para obtener un compuesto de fórmula general (Ia).

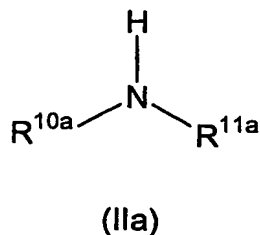
De acuerdo con la invención, el proceso puede ilustrarse como ejemplo mediante el siguiente esquema de reacción A:



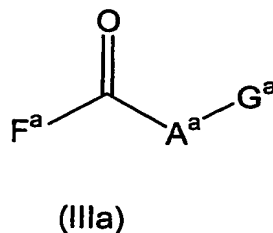
en el cual R^{1a} a R^{11a} , A^a y B^a tienen la significación indicada anteriormente.

Los compuestos piperidínicos 1,4-disustituídos de fórmula general (Ia), en el cual R^{1a} - R^{23a} y A^a tienen la significación indicada anteriormente y B^a

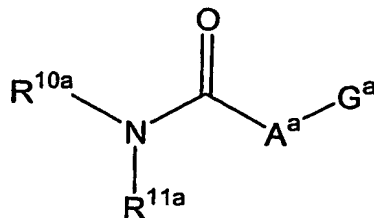
representa un radical alifático sustituido o un grupo $-\text{CH}_2\text{OR}^{23a}$, pueden se preparados preferiblemente de forma que al menos un compuesto de fórmula general (IIa),



en el cual R^{10a} y R^{11a} tienen la significación indicada anteriormente, se hace reaccionar con al menos un compuesto de fórmula general (IIIa),

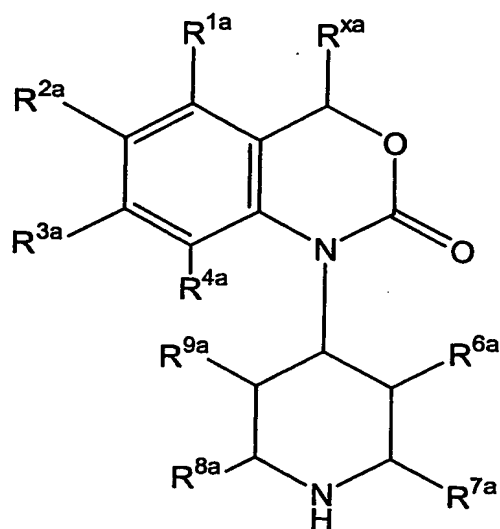


en el cual A^a tiene la significación indicada anteriormente, F^a representa halógeno, hidroxilo o un grupo O-acilo y G^a representa halógeno, preferiblemente cloro, en un medio de reacción adecuado y preferiblemente en presencia de al menos una base y/o al menos un agente auxiliar, haciendo reaccionar el compuesto así obtenido de fórmula general (IV^a)



(IVa)

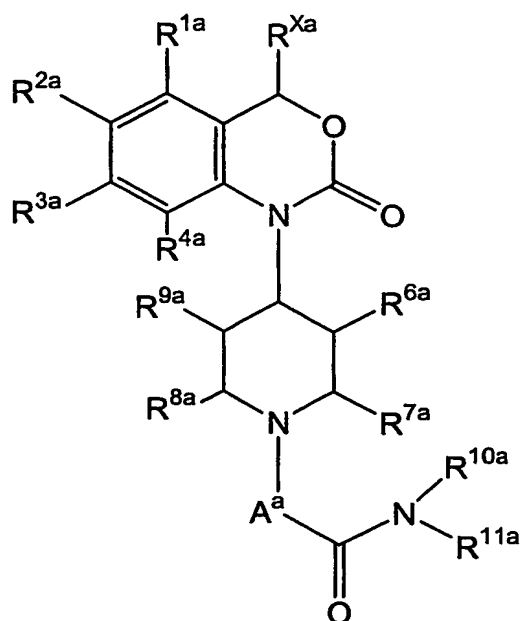
5 en el cual A^a , G^a , R^{10a} y R^{11a} tienen la significación indicada anteriormente, con al menos un compuesto piperidínico de fórmula general (V^a) y/o una sal, preferiblemente su clorhidrato,



(Va)

10 en el cual R^{1a} a R^{9a} tienen la significación indicada anteriormente y R^{xa} representa cualquier sustituyente que incluya hidrógeno, preferiblemente hidrógeno, en un medio de reacción adecuado, opcionalmente en presencia de al menos una base y/o al menos un agente auxiliar, para obtener un producto

15 de fórmula general (VIa),

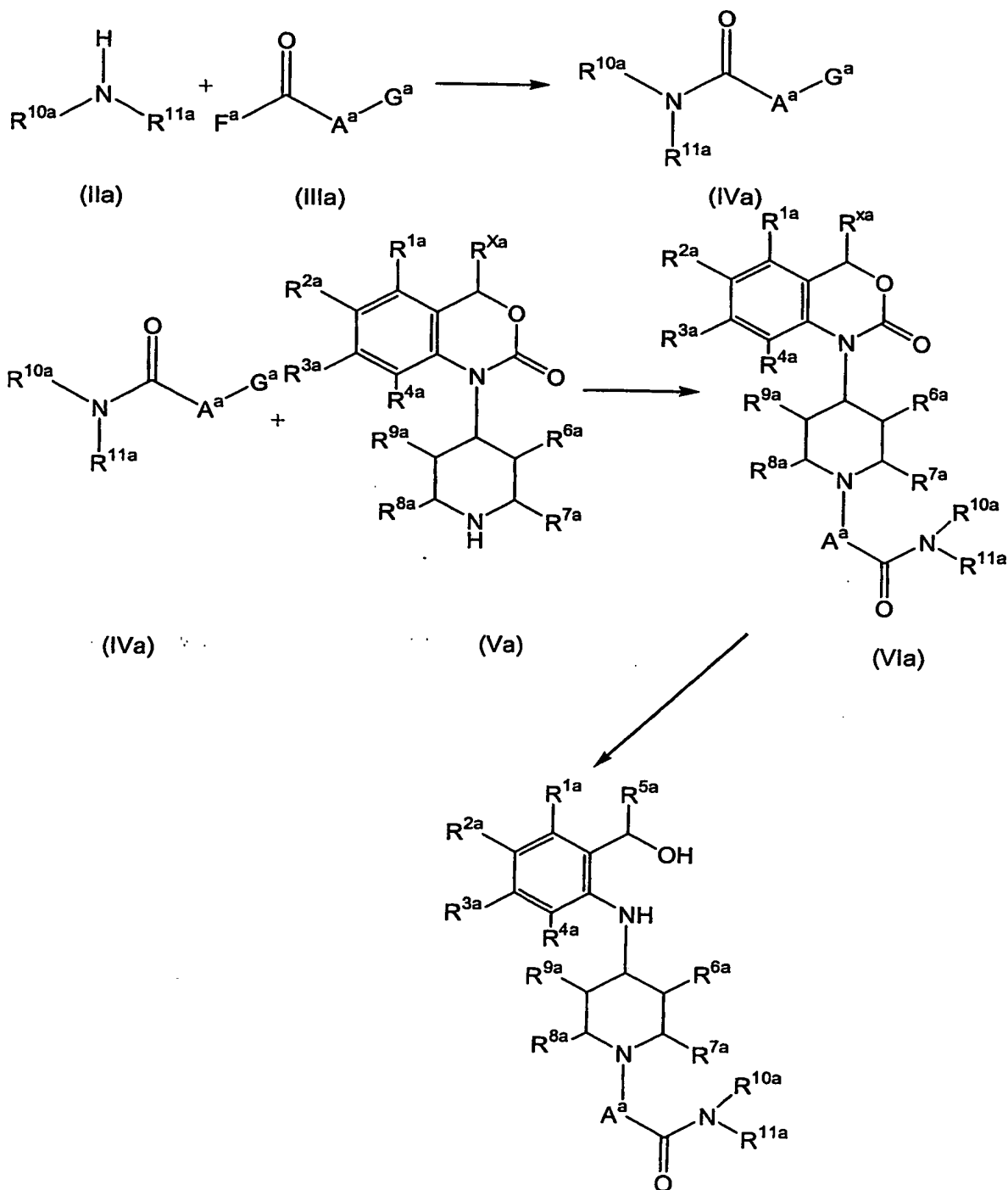


(VIa)

que se hace reaccionar con una base, preferiblemente en un medio de reacción adecuado, más preferiblemente en una mezcla de agua y etanol, para obtener un compuesto de fórmula general (Ia), en la cual R^{1a} - R^{4a} y R^{6a} - R^{23a} y A^a tienen la significación indicada anteriormente, R^{5a} representa H y B^a representa un radical alifático sustituido o un grupo $-CH_2OR^{23a}$.

El proceso puede ilustrarse como ejemplo mediante el siguiente esquema de reacción B:

Esquema B:



Los medios de reacción adecuados son por ejemplo disolventes orgánicos, entre los que se incluyen éteres, preferiblemente dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano, dimetil glicol éter, o alcoholes, por ejemplo metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, tert-butanol, o hidrocarburos preferiblemente benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano, éter de petróleo o hidrocarburos halogenados, por ejemplo diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, dicloroetileno, tricloroetileno, clorobenceno o/y otros disolventes, preferiblemente acetato de etilo, trietilamina, piridina, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, hexametilfosforamida, acetonitrilo, acetona o nitrometano. También pueden utilizarse mezclas de los disolventes mencionados.

Las bases que pueden utilizarse para el proceso, de acuerdo con la invención, son en general bases orgánicas o inorgánicas, preferiblemente hidróxidos de metales alcalinos, por ejemplo hidróxido sódico o hidróxido potásico, o de otros metales como el hidróxido de bario o diferentes carbonatos, preferiblemente carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de calcio, o alcóxidos, por ejemplo metóxido sódico, metóxido potásico, etóxido sódico, metóxido potásico o tert-butoxido potásico, o aminas orgánicas, preferiblemente trietilamina, diisopropiletilamina o heterociclos, por ejemplo 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, piridina, diamino piridina, dimetilaminopiridina, metilpiperidina o morfolina. También pueden utilizarse metales alcalinos como el sodio o sus hidruros, por ejemplo hidruro sódico. También pueden utilizarse mezclas de una o más de las bases mencionadas.

Las bases mencionadas anteriormente pueden ser utilizadas para el proceso como auxiliares cuando se considere apropiado. Otros auxiliares adecuados para las reacciones anteriores pueden ser por ejemplo agentes deshidratantes, entre los que se incluyen las carbodiimidas, por ejemplo diisopropilcarbodiimida, ciclohexilcarbodiimida, o N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida clorhidrato, o compuestos carbonílicos, por ejemplo carbonildiimidazol o compuestos como isobutilcloroformiato o cloruro de metansulfonilo, entre otros. Estos reactivos se emplean en general en una

cantidad comprendida entre 0.5 y 5 mol respecto a 1 mol de los correspondientes reactantes. En general, las bases se emplean en cantidades comprendidas entre 0.05 y 10 mol respecto a 1 mol de los correspondientes reactantes.

5

Durante alguna de las secuencias sintéticas descritas o durante la preparación de los compuestos de fórmulas generales (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va) y (VIa), puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos. Esto puede llevarse a cabo mediante el uso de grupos protectores convencionales tales como los descritos en la bibliografía. Los grupos protectores también pueden ser eliminados en el conveniente estadio posterior por métodos conocidos en el arte de la técnica.

10

15

Los compuestos de fórmulas generales (IIa), (IIIa), (IVa) y (Va) están o bien disponibles comercialmente o pueden elaborarse por métodos conocidos en el arte de la técnica. La reacción de los compuestos de fórmulas generales (IVa) y (Va) para obtener compuestos piperidínicos 1,4-disustituídos de fórmula general (Ia) también pueden ser facilitados por métodos conocidos en el arte de la técnica.

20

25

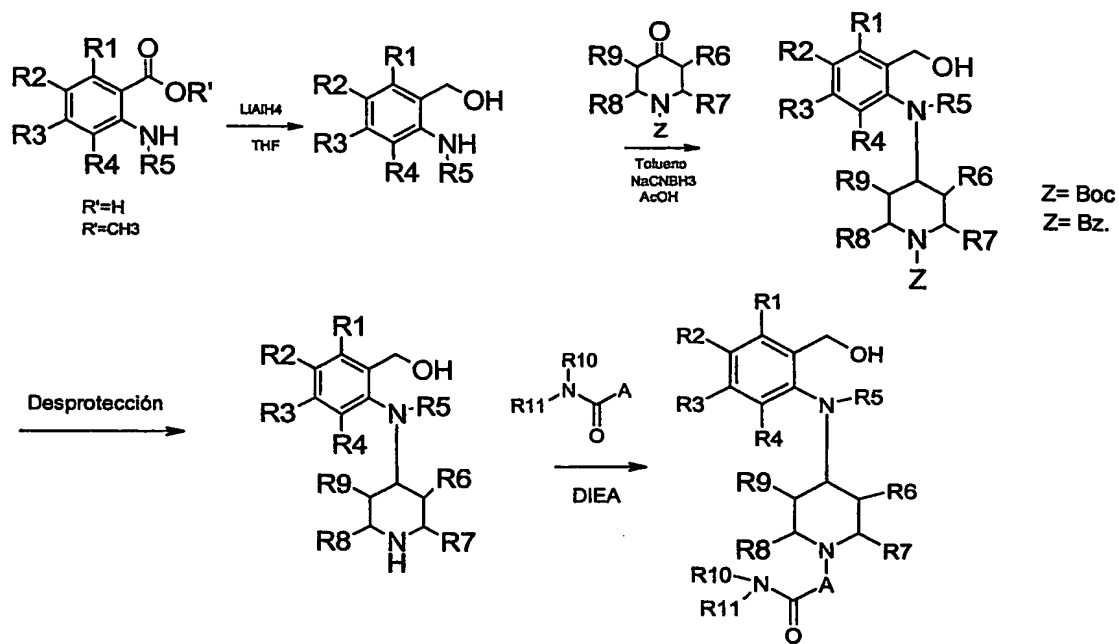
Los compuestos de fórmula general (IVa) están disponibles comercialmente o pueden elaborarse según el esquema I por métodos convencionales conocidos en el arte de la técnica. Esencialmente, el respectivo compuesto de fórmula general (IIa) se hace reaccionar con cloruro cloroacético o el respectivo compuesto de fórmula general (IIIa) en presencia de un medio de reacción orgánico, preferiblemente diclorometano y una base, preferiblemente trietilamina y/o diisopropiletilamina.

30

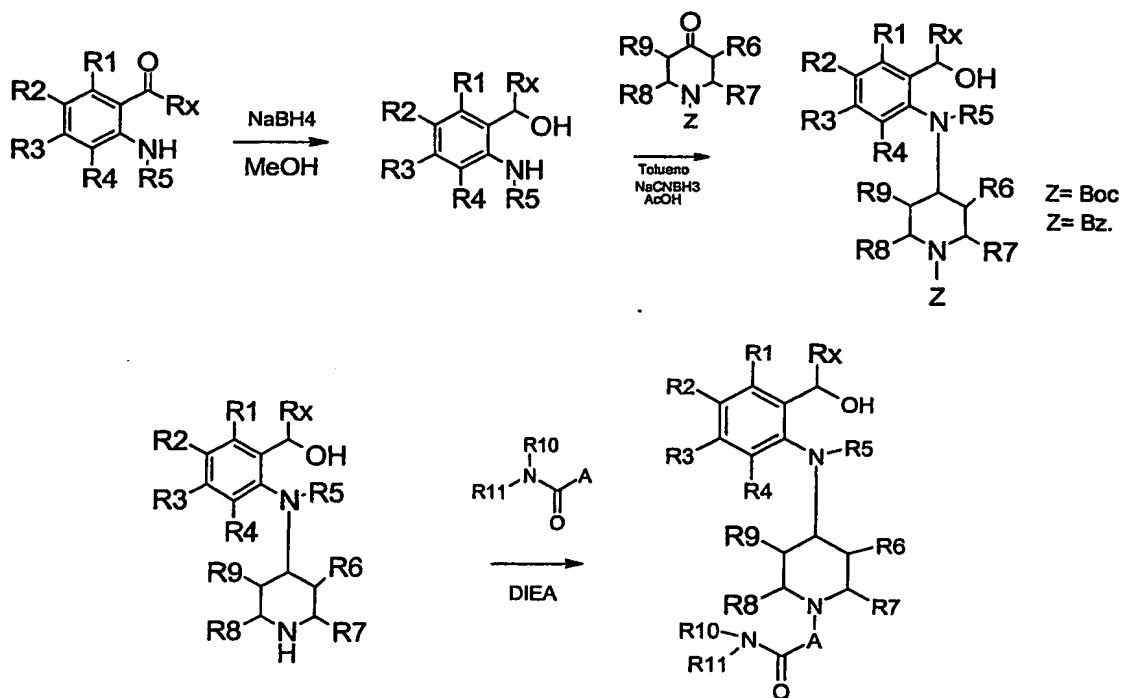
La preparación de compuestos con la fórmula general (Va) y su utilización para formar compuestos con la fórmula general (Ia) están representadas a modo de ejemplo en las esquemas 1 y 2, en los cuales los sustituyentes R^1 - R^{11} y A representan R^{1a} - R^{11a} y A^a .

ESQUEMA 1

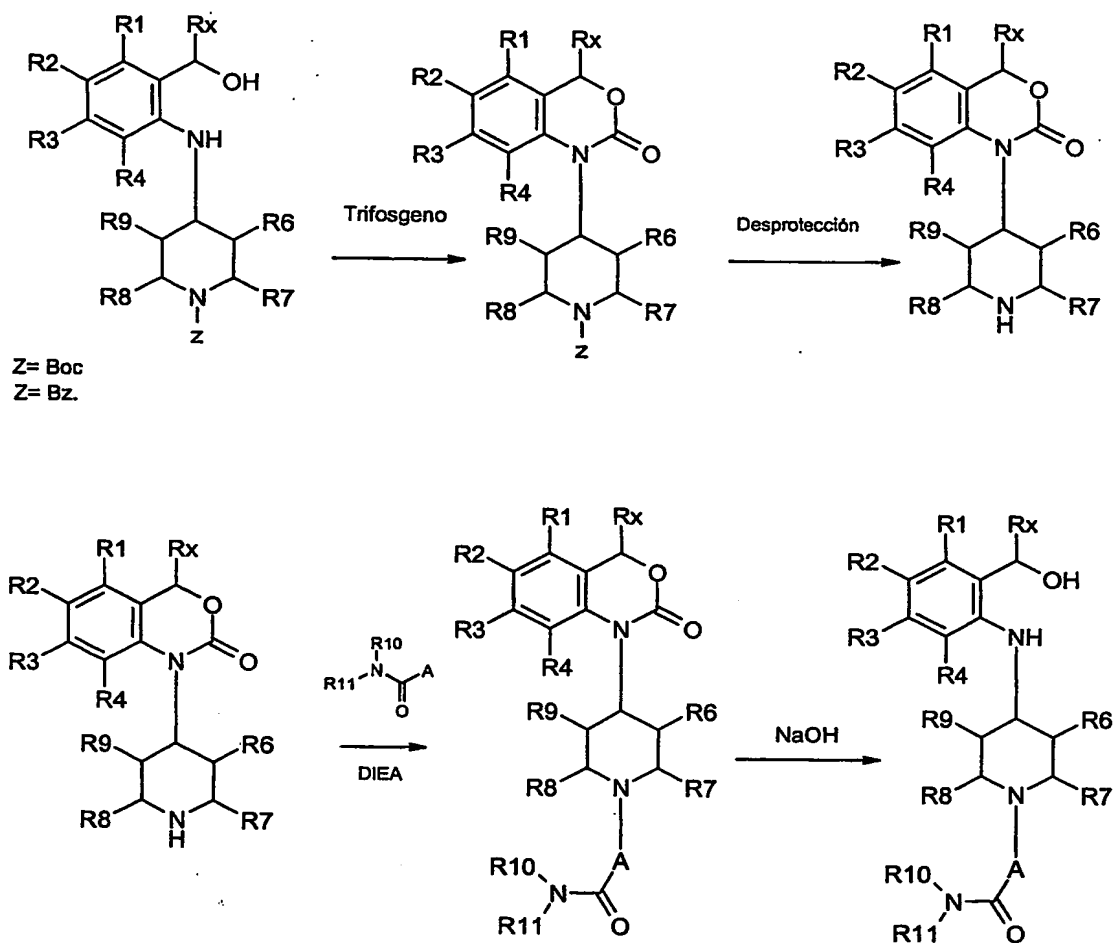
Método A



Método B



ESQUEMA 2



Las sales de los compuestos piperidínicos 1,4-disustituidos de fórmula general (Ia), pueden se preparados preferiblemente de forma que al menos un compuesto de fórmula general (Ia) que tenga al menos un grupo básico se hace reaccionar con un ácido orgánico y/o mineral, preferiblemente en presencia de un medio de reacción adecuado. Medios de reacción adecuados son los facilitados anteriormente. Ácidos minerales adecuados son por ejemplo los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico y nítrico; ácidos orgánicos adecuados son por ejemplo los ácidos cítrico, maleico, fumárico, tartárico o sus derivados, como los ácidos *p*-toluensulfónico, metansulfónico o canforsulfónico.

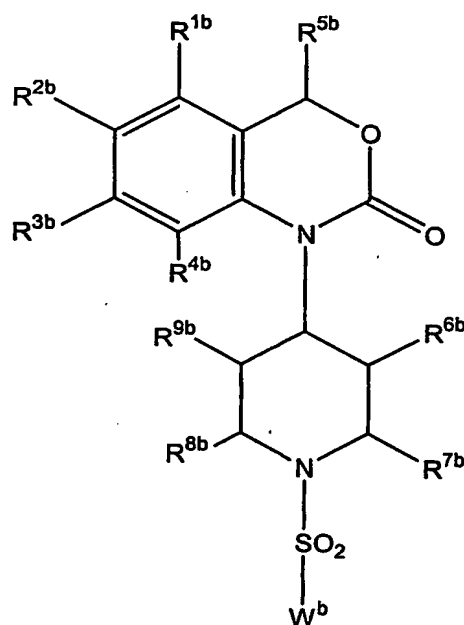
Las sales de los compuestos piperidínicos 1,4-disustituidos de fórmula general (Ia), pueden se preparados preferiblemente de forma que al menos un compuesto de fórmula general (Ia) que tenga al menos un grupo ácido se hace reaccionar con una o más bases adecuadas, preferiblemente en presencia de un medio de reacción adecuado. Bases adecuadas son por ejemplo hidróxidos, carbonatos o alcóxidos, que incluyen cationes adecuados, derivados por ejemplo de metales alcalinos, metales de tierra alcalina o cationes orgánicos, por ejemplo $[NH_nR_{4-n}]^+$, en las cuales *n* es 0, 1, 2, 3 o 4 y R representa un radical alquilo C₁₋₄ ramificado o lineal.

Los solvatos, preferiblemente hidratos, de los compuestos piperidínicos 1,4-disustituidos de fórmula general (Ia), o los estereoisómeros correspondientes, o las sales correspondientes, también pueden ser obtenidos por métodos convencionales conocidos en el arte de la técnica.

Si los compuestos piperidínicos 1,4-disustituidos de fórmula general (Ia) se obtienen en forma de mezcla de estereoisómeros, particularmente enantiómeros o diasterómeros, dichas mezclas pueden separarse mediante métodos convencionales conocidos en el arte de la técnica, por ejemplo métodos cromatográficos o recristalización con reactivos quirales.

La purificación y el aislamiento de los compuestos piperidínicos 1,4-disustituídos de fórmula general (Ia) o estereoisómero correspondiente, o sal correspondiente, o solvato correspondiente, respectivamente, pueden realizarse en caso necesario mediante métodos convencionales conocidos en el arte de la técnica, por ejemplo métodos cromatográficos o recristalización.

Preferiblemente la combinación de las sustancias activas de la presente invención puede contener como componente (B) al menos un compuesto con afinidad por el receptor del 5-HT₆ que es seleccionado del grupo constituido los compuestos sulfonamídicos derivados de la benzoxazinona de fórmula general (Ib),



(Ib)

en la cual

R^{1b}, R^{2b}, R^{3b}, R^{4b} son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo,

que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, un grupo nitro, ciano, -OR^{10b}, -O(C=O)R^{11b}, -(C=O)OR^{11b}, -SR^{12b}, -SOR^{12b}, -SO₂R^{12b}, -NH-SO₂R^{12b}, -SO₂NH₂ y -NR^{13b}R^{14b},

R^{5b} representa hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado o un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo,

R^{6b}, R^{7b}, R^{8b}, R^{9b} son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente en hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, un grupo ciano y un -COOR^{15b},

W^b representa un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo o alquilenilo, opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, un grupo NR^{16b}R^{17b} o un grupo COR^{18b},

R^{10b} representa hidrógeno, un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

R^{11b} representa hidrógeno, un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

R^{12b} representa un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo

alquileno opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

5 R^{13b} y R^{14b} son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente en hidrógeno, un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente
10 conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse vía un grupo alquileno opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileno opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con
15 un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

o bien R^{13b} y R^{14b} junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático, opcionalmente al menos
20 monosustituido, que puede contener al menos un heteroátomo adicional como miembro del anillo,

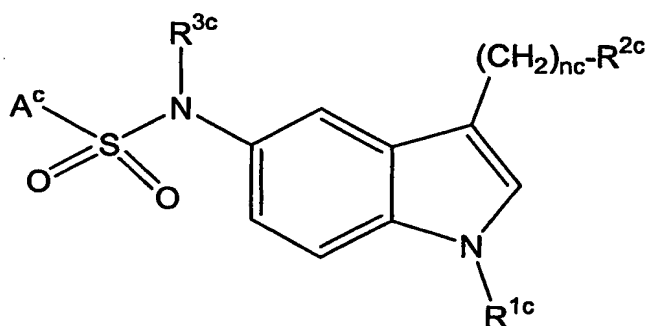
R^{15b} representa hidrógeno, un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente
25 conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileno opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos
30 opcionalmente al menos monosustituido,

R^{16b} representa un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado,

R^{17b} representa un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, y

R^{18b} representa un radical arilo opcionalmente al menos monosustituido,

opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, o un solvato, respectivamente, y compuestos derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ic)



(Ic)

en la cual

R^{1c} representa hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical fenilo opcionalmente al menos monosustituido o un radical bencilo opcionalmente al menos monosustituido,

R^{2c} representa una mitad $-NR^{4c}R^{5c}$ o un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido; que puede contener

opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, el cual puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono- o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo,

5

R^{3c} representa hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido,

10

R^{4c} y R^{5c} , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, o

15

R^{4c} y R^{5c} junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener al menos un heteroátomo más como miembro del anillo y/o puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono- o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo,

20

A^c representa un sistema de anillo aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo alquenileno opcionalmente al menos monosustituido o un grupo alquinileno opcionalmente al menos monosustituido y/o puede contener al menos un heteroátomo como miembro de anillo en uno o más de sus anillos,

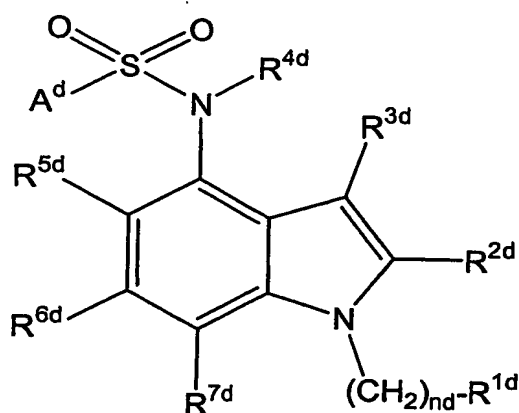
25

nc representa 0, 1, 2, 3 o 4;

30

opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal fisiológicamente

aceptable correspondiente, o un solvato correspondiente, y compuestos de la fórmula general (Id)



(Id)

en la cual

R^{1d} representa un radical $-NR^{8d}R^{9d}$ o un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, el cual puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono- o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo,

R^{2d} , R^{3d} , R^{5d} , R^{6d} y R^{7d} , idénticos o diferentes, representan hidrógeno, halogeno, nitro, alkoxy, ciano, o un radical alifático saturado o insaturado lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido o un radical fenilo o heteroarilo, opcionalmente al menos monosustituido,

R^{4d} representa hidrógeno o un radical alifático saturado o insaturado lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido,

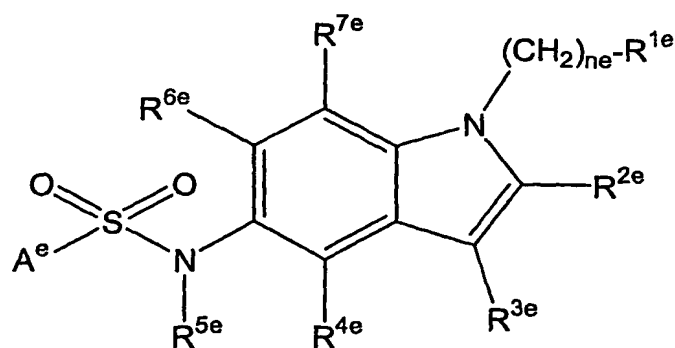
R^{8d} y R^{9d} , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un radical alifático lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, o

R^{8d} y R^{9d} junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener al menos un heteroátomo más como miembro del anillo y/o puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono- o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo.

A^d representa un sistema de anillo aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo, alquenileno o alquinileno opcionalmente al menos monosustituido y/o puede contener al menos un heteroátomo como miembro de anillo en uno o más de sus anillos,

n_d representa 0, 1, 2, 3 o 4;

opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable correspondiente, o un solvato correspondiente, y compuestos derivado de sulfonamida de fórmula general (Ie)



(Ie)

en la cual

5 R^{1e} representa un radical $-NR^{8e}R^{9e}$ o un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, el cual puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono- o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo,

10 $R^{2e}, R^{3e}, R^{4e}, R^{6e}$ y R^{7e} , idénticos o diferentes, representan hidrógeno, halogeno, nitro, alkoxy, ciano, o un radical alifático saturado o insaturado lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido o un radical fenilo o heteroarilo, opcionalmente al menos monosustituido,

15 R^{5e} representa hidrógeno o un radical alifático, saturado o insaturado lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido,

20 R^{8e} y R^{9e} , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un radical alifático saturado o insaturado lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, o

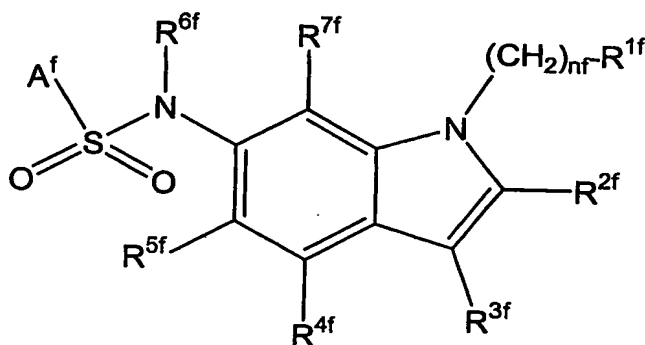
25 R^{8e} y R^{9e} junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener al menos un heteroátomo más como miembro del anillo y/o puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono- o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo,

30 A^e representa un sistema de anillo aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo, alquenileno o

alquinileno opcionalmente al menos monosustituido y/o puede contener al menos un heteroátomo como miembro de anillo en uno o más de sus anillos,

ne representa 0, 1, 2, 3 o 4;

5 opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable correspondiente, o un solvato correspondiente, y compuestos derivados de sulfonamidas de fórmula
10 general (If)



(If)

en la cual

15 R^{1f} representa un radical -NR^{8f}R^{9f} o un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, el cual puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono- o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede
20 contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo,

25 R^{2f}, R^{3f}, R^{4f}, R^{5f} y R^{7f}, idénticos o diferentes, representan hidrógeno, halogeno, nitro, alkoxy, ciano, o un radical alifático saturado o insaturado lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido o un radical fenilo o heteroarilo, opcionalmente al menos monosustituido,

R^{6f} representa hidrógeno o un radical alifático saturado o insaturado lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido,

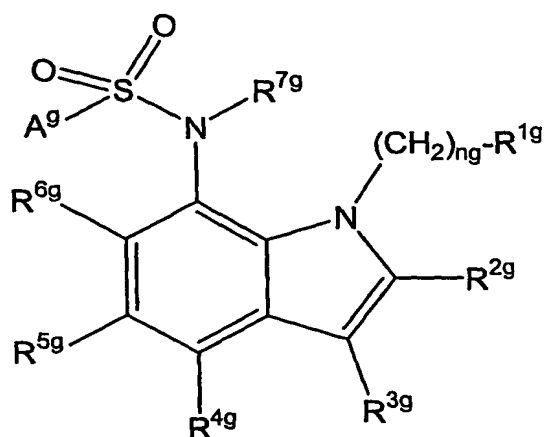
5 R^{8f} y R^{9f} , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un radical alifático saturado o insaturado lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, o

10 R^{8f} y R^{9f} junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener al menos un heteroátomo más como miembro del anillo y/o puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono- o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo,

15 A^f representa un sistema de anillo aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo, alquenileno o alquinileno opcionalmente al menos monosustituido y/o puede contener al menos un heteroátomo como miembro de anillo en uno o más de sus anillos,

20 nf representa 0, 1, 2, 3 o 4;

25 opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable correspondiente, o un solvato correspondiente, y compuestos derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ig)



(Ig)

en la cual

- 5 R^{1g} representa un radical $-NR^{8g}R^{9g}$ o un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, el cual puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono- o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede
10 contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo.

- R^{2g} , R^{3g} , R^{4g} , R^{5g} y R^{6g} , idénticos o diferentes, representan hidrógeno, halogeno, nitro, alkoxy, ciano, o un radical alifático saturado o insaturado lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido o un radical fenilo o
15 heteroarilo, opcionalmente al menos monosustituido,

R^{7g} representa hidrógeno o un radical alifático saturado o insaturado lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido,

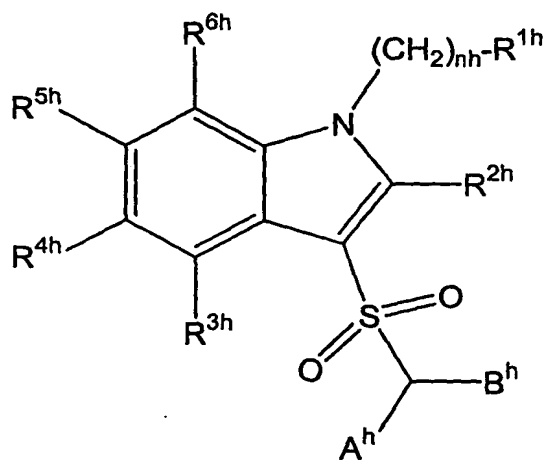
- 20 R^{8g} y R^{9g} , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un radical alifático saturado o insaturado lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, o

R^{8g} y R^{9g} junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener al menos un heteroátomo más como miembro del anillo y/o puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono- o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo,

A^9 representa un sistema de anillo aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo, alquenileno o alquinileno opcionalmente al menos monosustituido y/o puede contener al menos un heteroátomo como miembro de anillo en uno o más de sus anillos,

n_g representa 0, 1, 2, 3 o 4;

opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable correspondiente, o un solvato correspondiente, y compuestos derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ih)



(Ih)

en la cual

5 R^{1h} representa un radical $-NR^{7h}R^{8h}$ o un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, el cual puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono- o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo,

10 $R^{2h}, R^{3h}, R^{4h}, R^{5h}$ y R^{6h} , idénticos o diferentes, independientemente representan un grupo hidrógeno, halogeno, ciano, nitro, un radical alifático, saturado o insaturado, lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical alcoxi lineal o ramificado, un radical alquiltio lineal o ramificado, hidroxil, trifluorometil, un radical cicloalifático saturado o insaturado, un radical alquilcarbonil lineal o ramificado, fenilcarbonil o un grupo $-NR^{9h}R^{10h}$ en el cual R^{9h} y R^{10h} se definen como R^{7h} y R^{8h} .

15 R^{7h} y R^{8h} , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un radical alifático saturado o insaturado lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, o

20 R^{7h} y R^{8h} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener al menos un heteroátomo más como miembro del anillo y/o puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono- o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo.

25 A^h y B^h idénticos o diferentes, representan un radical alifático saturado o insaturado lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, o

A^h y B^h junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquílico, saturado o no saturado pero no aromático, opcionalmente al menos monosustituido.

5 nh representa 0, 1, 2, 3 o 4;

opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o
10 diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable correspondiente, o un solvato correspondiente.

Los expertos en el estado de la técnica entienden que la combinación de sustancias activas según la presente invención puede contener uno o mas
15 compuestos de una clase de sustancias activas con afinidad por el receptor 5-HT₆ o uno o mas compuestos de uno o mas clases de sustancias activas con afinidad por el receptor 5-HT₆.

Si uno o más de los residuos R^{1b}-R^{17b} y W^b representa un radical alifático, que es sustituido por uno o más sustituyentes, a menos que se defina de otra
20 forma, cada uno de estos sustituyentes puede seleccionarse preferiblemente del grupo consistente en hidroxilo, halógeno, C₁₋₄-alcoxi ramificado o lineal, C₁₋₄-perfluoroalcoxi ramificado o lineal, C₁₋₄-perfluoroalquilo ramificado o lineal, amino, carboxi, amido, ciano, nitro, -SO₂NH₂, -CO-C₁₋₄-alquilo, -SO-C₁₋₄-alquilo,
25 -SO₂-C₁₋₄-alquilo, -NH-SO₂-C₁₋₄-alquilo, en el cual el C₁₋₄-alquilo puede en cada caso ser ramificado o lineal, un radical fenilo o naftilo no sustituido o al menos monosustituido y un radical furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo e isoquinolinilo no sustituido o al menos monosustituido, seleccionado más preferiblemente del grupo consistente en
30 hidroxilo, F, Cl, Br, metoxi, etoxi, CF₃ y un radical fenilo no sustituido. Si cualquiera de los sustituyentes mencionados es en sí al menos monosustituido,

dichos sustituyentes pueden preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en F, Cl, metilo y metoxi.

Si uno o más de los residuos R^{1b} - R^{15b} representa un radical cicloalifático, que es sustituido por uno o más sustituyentes, a menos que se defina de otra forma, cada uno de estos sustituyentes puede seleccionarse preferiblemente del grupo consistente en hidroxilo, halógeno, C_{1-4} -alquilo ramificado o lineal, C_{1-4} -alcoxi ramificado o lineal, C_{1-4} -perfluoroalcoxi ramificado o lineal, fenoxi, benzoilo, ciclohexilo, C_{1-4} -perfluoroalquilo ramificado o lineal, $-NR^{Ab}R^{Bb}$ en el cual R^{Ab} , R^{Bb} son cada uno independientemente seleccionados del grupo consistente en H, un radical C_{1-4} -alquilo ramificado o lineal, $-CH_2-CH_2-OH$ y Fenilo, carboxi, ceto, amido, ciano, nitro, $-SO_2NH_2$, $-CO-C_{1-4}$ -alquilo, $-CO-OC_{1-4}$ -alquilo, $-SO-C_{1-4}$ -alquilo, $-SO_2-C_{1-4}$ -alquilo, $-NH-SO_2-C_{1-4}$ -alquilo, en el cual C_{1-4} -alquilo puede en cada caso ser fenilo o naftilo, no sustituido o al menos monosustituido, ramificado o lineal y un radical furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo e isoquinolinilo no sustituido o al menos monosustituido, seleccionarse más preferiblemente del grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, metilo-, etilo-, metoxi, etoxi, ceto, benzoilo, fenoxi, ciclohexilo, $-CF_3$, $-CO-CH_3$, $-CO-OCH_3$, $-NR^{Ab}R^{Bb}$ en el cual R^{Ab} , R^{Bb} son cada uno independientemente seleccionados del grupo consistente en H, un radical C_{1-4} -alquilo ramificado o lineal, $-CH_2-CH_2-OH$ y Fenilo, y un radical fenilo no sustituido. Si cualquiera de los sustituyentes mencionados es en sí al menos monosustituido, dichos sustituyentes pueden preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en F, Cl, metilo y metoxi.

Si uno o más de los residuos R^{1b} - R^{4b} y R^{10b} - R^{15b} y W^b comprende un grupo alquilenos, que es sustituido por uno o más sustituyentes, a menos que se defina de otra forma, cada uno de estos sustituyentes puede seleccionarse preferiblemente del grupo consistente en hidroxilo, halógeno, C_{1-4} -alcoxi ramificado o lineal, C_{1-4} -alquilo ramificado o lineal, C_{1-4} -perfluoroalcoxi ramificado o lineal, C_{1-4} -perfluoroalquilo ramificado o lineal, amino, carboxi, amido, ciano, nitro, $-SO_2NH_2$, $-CO-C_{1-4}$ -alquilo, $-SO-C_{1-4}$ -alquilo, $-SO_2-C_{1-4}$ -alquilo, $-NH-SO_2-C_{1-4}$ -alquilo, en el cual C_{1-4} -alquilo puede ser ramificado o

lineal, un radical fenilo o naftilo no sustituido o al menos monosustituido y un radical furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo e isoquinolinilo no sustituido o al menos monosustituido, seleccionarse más preferiblemente del grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, metilo-, metoxi, etoxi, CF₃ y fenilo no sustituido. Si cualquiera de los sustituyentes mencionados es en sí al menos monosustituido, dichos sustituyentes pueden preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en F, Cl, metilo y metoxi.

Si uno o más de los residuos R^{1b}-R^{4b} y R^{10b}-R^{15b} comprende un sistema de anillo mono o policíclico, que es sustituido por uno o más sustituyentes, a menos que se defina de otra forma, cada uno de estos sustituyentes puede seleccionarse preferiblemente del grupo consistente en hidroxilo, halógeno, C₁₋₄-alquilo ramificado o lineal, C₁₋₄-alcoxi ramificado o lineal, C₁₋₄-perfluoroalcoxi ramificado o lineal, C₁₋₄-perfluorocarbonilo ramificado o lineal, C₁₋₄-perfluoroalquilo ramificado o lineal, amino, carboxi, amido, ciano, ceto, nitro, -SO₂NH₂, -CO-C₁₋₄-alquilo, -SO-C₁₋₄-alquilo, -SO₂-C₁₋₄-alquilo, -NH-SO₂-C₁₋₄-alquilo, en el cual C₁₋₄-alquilo puede ser ramificado o lineal, un radical fenilo o naftilo no sustituido o al menos monosustituido y un radical furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo e isoquinolinilo no sustituido o al menos monosustituido, más preferiblemente del grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, metilo-, etilo-, metoxi, etoxi, CF₃, -(C=O)-CF₃, ceto, ciano y un radical fenilo no sustituido. Si cualquiera de los sustituyentes mencionados es en sí al menos monosustituido, dichos sustituyentes pueden preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en F, Cl, metilo y metoxi.

Si uno o más de los residuos R^{1b}-R^{4b}, R^{10b}-R^{15b} y R^{18b} representa o comprende un radical arilo, que es sustituido por uno o más sustituyentes, a menos que se defina de otra forma, cada uno de estos sustituyentes puede seleccionarse preferiblemente del grupo consistente en hidroxilo, halógeno, C₁₋₄-alcoxi ramificado o lineal, C₁₋₄-alquilo ramificado o lineal, C₁₋₄-perfluoroalcoxi ramificado o lineal, fenoxi no sustituido o al menos monosustituido, benzoilo no

sustituido o al menos monosustituido, ciclohexilo, C₁₋₄-perfluoroalquilo ramificado o lineal, NR^{Ab}R^{Bb} en el cual R^{Ab}, R^{Bb} son cada uno independientemente seleccionados del grupo consistente en H, un radical C₁₋₄-alquilo ramificado o lineal, -CH₂-CH₂-OH y fenilo, carboxi, amido, ciano, -CH(OH)(fenilo), nitro, -SO₂NH₂, -CO-C₁₋₄-alquilo, -CO-OC₁₋₄-alquilo, -SO-C₁₋₄-alquilo, -SO₂-C₁₋₄-alquilo, -NH-SO₂-C₁₋₄-alquilo, en el cual C₁₋₄-alquilo puede ser ramificado o lineal, un radical fenilo o naftilo no sustituido o al menos monosustituido y un radical furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo e isoquinolinilo no sustituido o al menos monosustituido, seleccionarse más preferiblemente del grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, metilo-, etilo-, ciano, nitro, -CH(OH)(fenilo), metoxi, etoxi, benzoilo no sustituido o al menos monosustituido, fenoxi no sustituido o al menos monosustituido, ciclohexilo, CF₃, OCF₃, -CO-CH₃, -CO-OCH₃, SO₂-CH₃, -NR^{Ab}R^{Bb} en el cual R^{Ab}, R^{Bb} son cada uno independientemente seleccionados del grupo consistente en H, un radical C₁₋₄-alquilo ramificado o lineal, -CH₂-CH₂-OH y fenilo, y un radical fenilo no sustituido. Si cualquiera de los sustituyentes mencionados es en sí al menos monosustituido, dichos sustituyentes pueden preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, metilo y metoxi.

Si uno o más de los residuos R^{1b}-R^{4b} y R^{10b}-R^{15b} representa o comprende un radical heteroarilo, que es sustituido por uno o más sustituyentes, a menos que se defina de otra forma, cada uno de estos sustituyentes puede seleccionarse preferiblemente del grupo consistente en hidroxilo, halógeno, C₁₋₄-alcoxi ramificado o lineal, C₁₋₄-alquilo ramificado o lineal, C₁₋₄-perfluoroalcoxi ramificado o lineal, fenoxi no sustituido o al menos monosustituido, benzoilo no sustituido o al menos monosustituido, ciclohexilo, C₁₋₄-perfluoroalquilo ramificado o lineal, NR^{Ab}R^{Bb} en el cual R^{Ab}, R^{Bb} son cada uno independientemente seleccionados del grupo consistente en H, un radical C₁₋₄-alquilo ramificado o lineal, -CH₂-CH₂-OH y fenilo, carboxi, amido, ciano, -CH(OH)(fenilo), nitro, -SO₂NH₂, -CO-C₁₋₄-alquilo, -CO-OC₁₋₄-alquilo, -SO-C₁₋₄-alquilo, -SO₂-C₁₋₄-alquilo, -NH-SO₂-C₁₋₄-alquilo, en el cual C₁₋₄-alquilo puede ser

ramificado o lineal, un radical fenilo o naftilo no sustituido o al menos monosustituido y un radical furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo e isoquinolinilo no sustituido o al menos monosustituido, seleccionado más preferiblemente del grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, metilo-, etilo-, ciano, nitro, -CH(OH)(fenilo), metoxi, etoxi, benzoilo no sustituido o al menos monosustituido, fenoxi no sustituido o al menos monosustituido, ciclohexilo, CF₃, OCF₃, -CO-CH₃, -CO-OCH₃, SO₂-CH₃, -NR^{Ab}R^{Bb} en el cual R^{Ab}, R^{Bb} son cada uno independientemente seleccionados del grupo consistente en H, un radical C₁₋₄-alquilo ramificado o lineal, -CH₂-CH₂-OH y fenilo, y un radical fenilo no sustituido. Si cualquiera de los sustituyentes mencionados es en sí al menos monosustituido, dichos sustituyentes pueden preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, metilo y metoxi.

Si R^{13b} y R^{14b} forman un anillo heterocíclico, que es sustituido por uno o más sustituyentes, a menos que se defina de otra forma, cada uno de estos sustituyentes puede seleccionarse preferiblemente del grupo consistente en hidroxilo, halógeno, C₁₋₄-alcoxi ramificado o lineal, C₁₋₄-alquilo ramificado o lineal, C₁₋₄-perfluoroalcoxi ramificado o lineal, C₁₋₄-perfluoroalquilo ramificado o lineal, amino, carboxi, amido, ciano, nitro, -SO₂NH₂, -CO-C₁₋₄-alquilo, -SO-C₁₋₄-alquilo, -SO₂-C₁₋₄-alquilo, -NH-SO₂-C₁₋₄-alquilo, en el cual C₁₋₄-alquilo puede ser ramificado o lineal, un radical fenilo o naftilo no sustituido o al menos monosustituido y un radical furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo e isoquinolinilo no sustituido o al menos monosustituido, seleccionarse más preferiblemente del grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, metoxi, etoxi, metilo-, CF₃ y un radical fenilo no sustituido. Si cualquiera de los sustituyentes mencionados es en sí al menos monosustituido, dichos sustituyentes pueden preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en F, Cl, metilo y metoxi.

Si R^{13b} y R^{14b} forman un anillo heterocíclico, que contiene uno o más heteroátomos adicionales como miembros del anillo, a menos que se defina de

otra forma, cada uno de estos heteroátomos puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en N, O y S, más preferiblemente del grupo consistente en N y O.

5 Si uno o más de los residuos R^{1b} - R^{15b} y W^b representa un radical cicloalifático, que contiene uno o más heteroátomos como miembros del anillo, a menos que se defina de otra forma, cada uno de estos heteroátomos puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en N, O, S y P, más preferiblemente del grupo consistente en N, O y S.

10

Si uno o más de los residuos R^{1b} - R^{4b} , R^{10b} - R^{15b} y W^b representa o comprende un radical heteroarilo, que contiene uno o más heteroátomos como miembros del anillo, a menos que se defina de otra forma, cada uno de estos heteroátomos puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en N, O, S y P, más preferiblemente del grupo consistente en N, O y S.

15

Si W^b representa o comprende un radical cicloalifático, un radical heteroarilo, un radical arilo y/o un sistema de anillos mono o policíclico, que es sustituido por uno o más sustituyentes, a menos que se defina de otra forma, cada uno de estos sustituyentes puede seleccionarse preferiblemente del grupo consistente en hidroxilo, nitro, carboxi, ciano, ceto, halógeno, C_{1-20} -alquilo, C_{1-4} -alquilo parcialmente fluorado, C_{1-4} -alquilo parcialmente clorado, C_{1-4} -alquilo parcialmente bromado, C_{1-5} -alcoxi, C_{1-4} -alcoxi parcialmente fluorado, C_{1-4} -alcoxi parcialmente clorado, C_{1-4} -alcoxi parcialmente bromado, C_{2-6} -alquenilo, SO_2 - C_{1-4} -alquilo, $-(C=O)-C_{1-5}$ -alquilo, $-(C=O)-O-C_{1-5}$ -alquilo, $-(C=O)-Cl$, $-S-C_{1-4}$ -alquilo, $-(C=O)-H$, $-NH-(C=O)-NH-C_{1-5}$ -alquilo, $-(C=O)-C_{1-4}$ -perfluoroalquilo, $-NR^A R^B$, en el cual R^A y R^B son independientemente seleccionados del grupo consistente en H, C_{1-4} -alquilo y fenilo, $NH-(C=O)-C_{1-5}$ -alquilo, $-C_{1-5}$ -alquilen- $(C=O)-C_{1-5}$ -alquilo, (1,3-Dihidro-1-oxo-2H-isoindol-2-ilo), N-ftalimidinil-, (1,3-Dioxo-2-azaspiro[4,4]-non-2-ilo, fenilo sustituido o no sustituido, $-SO_2$ -fenilo, fenoxi, piridinilo, piridiniloxi, pirazolilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, $-SO_2$ -pirrolidinilo, morfolinilo, SO_2 -morfolinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, tiazolilo,

30

isoxazolilo, O-CH₂-tiazolilo, -, NH-fenilo, y -C₁₋₄-Alquilen-NH-(C=O)-fenilo, más preferiblemente del grupo consistente en hidroxilo, nitro, carboxi, ciano, ceto, F, Cl, Br, I, C₁₋₁₂-alquilo, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, CH₂Cl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, O-CH₂-CF₃, vinilo, SO₂-CH₃, -(C=O)-CH₃, -
5 (C=O)-C₂H₅, -(C=O)-O-CH₃, -(C=O)-O-C₂H₅, -(C=O)-Cl, -S-CH₃, -(C=O)-H, -NH-(C=O)-NH-CH₃, -(C=O)-CF₃, dimetilamino, dietilamino, di-n-propilamino, di-iso-propilamino, di-n-butilamino, di-tert-butilamino, NH-(C=O)-CH₃, -CH₂-(C=O)-CH₃, -CH₂-(C=O)-C₂H₅, (1,3-Dihidro-1-oxo-2H-isoindol-2-ilo), N-Ftalimidinil-,
10 (1,3-Dioxo-2-azaspiro[4,4]non-2-ilo, fenilo sustituido o no sustituido, -SO₂-fenilo, fenoxi, piridinilo, piridiniloxi, pirazolilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, -SO₂-pirrolidinilo, morfolinilo, SO₂-morfolinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, O-CH₂-tiazolilo, NH-fenilo, y -CH₂-NH-(C=O)-fenilo.

Si cualquiera de los sustituyentes mencionados en sí mismo es sustituido por uno o más sustituyentes, dichos sustituyentes pueden preferiblemente
15 seleccionarse del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, -(C=O)-C₁₋₄-alquilo, C₁₋₄-alquilo, C₁₋₄-alquilo al menos parcialmente fluorado, C₁₋₄-alquilo al menos parcialmente clorado, C₁₋₄-alquilo al menos parcialmente bromado, -S-C₁₋₄-alquilo, -C(=O)-O-C₁₋₅-alquilo, -(C=O)-CH₂-F, -(C=O)-CH₂-Cl, -(C=O)-CH₂-Br, preferiblemente del grupo consistente en F, Cl, Br, CH₂F, CHF₂,
20 CF₃, CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, nitro, ciano, hidroxilo, -(C=O)-CH₃, CH₃, C₂H₅, -S-CH₃, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-O-C₂H₅, -(C=O)-CH₂-F, -(C=O)-CH₂-Cl y -(C=O)-CH₂-Br.

Preferido es el uso de compuestos de fórmula general (Ib), en la cual R^{1b}, R^{2b},
25 R^{3b}, R^{4b} son cada uno independientemente seleccionados del grupo consistente en H, F, Cl, Br, un radical alifático C₁₋₆ opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático C₃-C₈ saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como
30 miembro del anillo, que puede enlazarse vía un grupo alquileno C₁-C₆ opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

un radical arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, un grupo nitro, ciano, $-OR^{10b}$, $-OC(=O)R^{11b}$, $-SR^{12b}$, $-SOR^{12b}$, $-SO_2R^{12b}$, $-NH-SO_2R^{12b}$, $-SO_2NH_2$ y $-NR^{13b}R^{14b}$,

preferiblemente seleccionados del grupo consistente en H, F, Cl, Br, un radical alifático C_{1-3} opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o lineal, saturado, un radical cicloalifático C_5 o C_6 saturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse vía un grupo alquileo C_1 o C_2 opcionalmente al menos monosustituido, un grupo nitro, ciano, $-OR^{10b}$, $-OC(=O)R^{11b}$, $-SR^{12b}$ y $-NR^{13b}R^{14b}$,

más preferiblemente seleccionados del grupo consistente en H, F, Cl, CH_3 , CH_2CH_3 , CF_3 , CF_2CF_3 , ciclopentilo, ciclohexilo, nitro, ciano y $-OR^{10b}$, y R^{5b} - R^{18b} y W^b tienen la significación definida anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales correspondientes, o solvatos correspondientes.

También preferido es el uso de compuestos de fórmula general (Ib), en la cual R^{5b} representa hidrógeno, un radical alifático C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado o un radical cicloalifático C_3 - C_8 saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo,

preferiblemente representa H o un radical alquilo C_{1-3} ramificado o lineal,

más preferiblemente H, CH₃ o CH₂CH₃,

y R^{1b}-R^{4b}, R^{6b}-R^{18b} y W^b tienen la significación indicada anteriormente,
5 opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales correspondientes, o solvatos correspondientes.

10 También preferido es el uso de compuestos de fórmula general (Ib), en la cual R^{6b}, R^{7b}, R^{8b}, R^{9b} son cada uno independientemente seleccionados del grupo consistente en hidrógeno, un radical alifático C₁₋₆ opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical
15 cicloalifático C₃-C₈ saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, un grupo ciano y un grupo COOR^{15b},

preferiblemente seleccionados del grupo consistente en H, un radical alquilo
20 C₁₋₃ ramificado o lineal, un ciano y un grupo COOR^{15b},

más preferiblemente del grupo consistente en H, CH₃, CH₂CH₃ y un grupo ciano, y R^{1b}-R^{5b}, R^{10b}-R^{18b} y W^b tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente
25 enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales correspondientes, o solvatos correspondientes.

30 También preferido es el uso de compuestos de fórmula general (Ib), en la cual W^b representa un radical alifático C₁₋₆ opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático C₃-C₈

saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente
conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede
enlazarse vía un grupo alquileo C_1-C_6 opcionalmente al menos
monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o
5 policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, un radical arilo o
heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, que
puede enlazarse vía un grupo alquileo C_{1-6} opcionalmente al menos
monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o
policíclico opcionalmente al menos monosustituido, un grupo $NR^{16b}R^{17b}$ o un
10 grupo COR^{18b} ,

preferiblemente se selecciona del grupo consistente en 1-Naftil-, 5-
Dimetilamino-1-naftil-, 2-Naftil-, 2-Acetamido-4-metil-5-tiazolil-, 2-Tienil-, 8-
Quinolinil-, Fenil-, Pentafluorofenil-, 2,4,5-Tricloro-fenil-, 2,5-Dicloro-fenil-, 2-
15 Nitrofenil-, 2,4-Dinitro-fenil-, 3,5-Dicloro-2-hidroxi-fenil-, 2,4,6-Trisisopropil-fenil-,
2-Mesitil-, 3-Nitro-fenil-, 4-Bromo-fenil-, 4-Fluoro-fenil-, 4-Clorofenil-, 4-Cloro-3-
nitro-fenil-, 4-Iodo-fenil-, N-Acetilsulfanilil-, 4-Nitro-fenil-, 4-Metoxi-fenil-, Ácido
benzoico-4-il-, 4-tert-Butil-fenil-, p-Tolil-, Trifluorometil-, Triclorometil-, Isopropil-,
Metil-, Bencil-, trans-estiril-, 2,2,2-Trifluoroetil-, Etil-, Hexadecil-, 2-Cloroetil-, n-
20 Propil-, 3-Cloro-propil-, n-Butil-, Metil-benzoato-2-il-, 2-Nitro-4-(trifluorometil)-
fenil-, Pentametil-fenil-, 2,3,5,6-Tetrametil-fenil-, 3-(Trifluorometil)-fenil-, 3,5-Bis-
(Trifluorometil)-fenil-, Diclorometil-, Clorometil-, Dodecil-, 1-Octil-, 2,3,4-Tricloro-
fenil-, 2,5-Dimetoxi-fenil-, o-Tolil-, p-xilil-2-il-, Ácido benzoico-3-il-, 4-Cloro-3-
(trifluorometil)-fenil-, ácido 4-cloro-5-nitro-benzoico-3-il-, 6-(p-toluidin)-2-naftil-,
25 4-Metoxi-2,3,6-trimetilfenil-, 3,4-Diclorofenil-, 4,5-Dibromo-tiofen-2-il-, 3-Cloro-4-
fluoro-fenil-, 4-Etil-fenil-, 4-n-Propil-fenil-, 4-(1,1-Dimetilopropil)-fenil-, 4-
Isopropil-fenil-, 4-Bromo-2,5-difluoro-fenil-, 2-Fluoro-fenil-, 3-Fluoro-fenil-, 4-
(Trifluorometoxi)-fenil-, 4-(Trifluorometil)-fenil-, 2,4-Difluoro-fenil-, 2,4-Dicloro-5-
metil-fenil-, 4-Cloro-2,5-dimetil-fenil-, 5-Dietilamino-2-naftil-, Cloruro de benzoil-
30 3-il-, 2-Cloro-fenil-, 1-Octadecil-, 4-Bromo-2,5-dicloro-tiofen-3-il-, 2,5-Dicloro-
tiofen-3-il-, 5-Cloro-tiofen-2-il-, 2-Metil-5-nitro-fenil-, 2-(Trifluorometil)-fenil-, 3-
Cloro-fenil-, 3,5-Dicloro-fenil-, 1-Decil-, 3-Metil-fenil-, 2-Cloro-6-metil-, 5-Bromo-

2-metoxi-fenil-, 3,4-Dimetoxi-fenil-, 2-3-Dicloro-fenil-, 2-Bromo-fenil-, 3,5-Dicloro-4-(2-cloro-4-nitrofenoxi)-fenil-, 2,3-Dicloro-tiofen-5-il-, 3-Bromo-2-cloro-tiofen-5-il-, 3-Bromo-5-cloro-tiofen-2-il-, 2-(Benzoilaminometil)-tiofen-5-il-, 4-(Fenilsulfonil)-tiofen-2-il-, 2-Fenilsulfoniltiofen-5-il-, 3-Cloro-2-metil-fenil-, 2-[1-Metil-5-(trifluorometilo)pirazol-3-il]-tiofen-5-il-, 5-Pirid-2-il-tiofen-2-il-, 2-Cloro-5-(trifluorometil)-fenil-, 2,6-Dicloro-fenil-, 3-Bromo-fenil-, 2-(Trifluorometoxi)-fenil-, 4-Ciano-fenil-, 2-Ciano-fenil-, 4-n-Butoxi-fenil-, 4-Acetamido-3-cloro-fenil-, 2,5-Dibromo-3,6-difluoro-fenil-, 5-Cloro-1,3-dimetilopirazol-4-il-, 3,5-Dimetilisoxazol-4-il-, 2-(2,4-Diclorofenoxi)-fenil-, 4-(2-Cloro-6-nitro-fenoxi)-fenil-, 4-(3-Cloro-2-ciano-fenoxi)-fenil-, 2,4-Dicloro-fenil-, 2,4-Dimetil-1,3-tiazol-5-il-, Metil-metano-sulfonil-, 2,5-Bis-(2,2,2-Trifluoroetoxi)-fenil-, 2-Cloro-4-(trifluorometil)-fenil-, 2-Cloro-4-fluoro-fenil-, 5-Fluoro-2-metil-fenil-, 5-Cloro-2-metoxi-fenil-, 2,4,6-Tricloro-fenil-, ácido-2-hidroxi-benzoico-5-il-, 5-(Di-n-propilamino)-1-naftil-, 6-Metoxi-m-tolil-, 2,5-Difluoro-fenil-, 2,4-Dimetoxi-fenil-, 2,5-Dibromo-fenil-, 3,4-Dibromo-fenil-, 2,2,5,7,8-Pentametil-croman-6-il-, ácido 2-metoxi-benzoico-5-il-, 5-Cloro-4-nitro-tiofen-2-il-, 2,1,3-Benzotiadiazol-4-il-, 1-Metil-imidazol-4-il-, Benzofurazan-4-il-, 2-(Metoxicarbonil)-tiofen-3-il-, 5-(Isoxazol-3-il)-tiofen-2-il-, 2,4,5-Trifluoro-fenil-, Bifenil-4-il-, Vinil-fenil-4-il-, 2-Nitro-bencil-, 5-Dicloro-metil-furan-2-il-, 5-Bromo-tiofen-2-il-, 5-(4-Clorobenzoamidometil)-tiofen-2-il-, 2,6-Difluoro-fenil-, 2,5-Dimetoxi-4-nitro-fenil-, Dibenzo[b,d]-furan-2-il-, 2,3,4-Trifluoro-fenil-, 3-Nitro-p-tolil-, 4-Metoxi-2-nitro-fenil-, 3,4-Difluoro-fenil-, 4-(Bromoetil)-fenil-, 3,5-Dicloro-4-hidroxi-fenil-, 4-n-Amilofenil-, 5-Cloro-3-metilbenzo[b]-tiofen-2-il-, 3-Metoxi-4-(metoxicarbonil)-tiofen-2-il-, 4-n-Butil-fenil-, 2-Cloro-4-ciano-fenil-, 5-[2-(Metiltio)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il-, 3,5-Dinitro-4-metoxi-fenil-, 4-Bromo-2-(trifluorometoxi)-fenil-, 4-Cloro-2,1,3-Benzoxadiazol-7-il-, 2-(1-Naftil)-etil-, 3-Ciano-fenil-, 5-Cloro-2,1,3-Benzoxadiazol-4-il-, 3-Cloro-4-metil-fenil-, 4-Bromo-2-etil-fenil-, 2,4-Dicloro-6-metil-fenil-, 6-Cloro-imidazo(2,1-b)-tiazol-5-il-, 3-Metil-benzo[b]-tiofeno-2-il-, 4-Metil-sulfonil-fenil-, 2-Metil-sulfonil-fenil-, 4-Bromo-2-metil-fenil-, 2,6-Dicloro-4-(trifluorometil)-fenil-, 4-[3-Cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinilo]oxi]-fenil-, 5-Cloro-nafta-1-il-, 5-Cloro-2-naftil-, 9,10-Dibromoantracen-2-il-, Isoquinolin-5-il-, 4-Metoxi-2,3,6-trimetil-fenil-, 4'-Nitro-bifenil-4-il-, [(4-Fenoxi)-fenil-, (1,3-Dihidro-1-oxo-2H-isoindol-2-il)-4-fenil-,

4-Acetil-fenil-, 5-(2-Metil-1,3-tiazol-4-il)-tiofen-2-il-, 5-(1-Metil-3-(trifluorometil)pirazol-5-il)-tiofen-2-il-, 5-[5-Trifluorometil]-isoxazol-3-il)-tiofen-2-il-, 2-Iodo-fenil-, p-Dodecilfenil-, 4-[(3-Ciano-4-metoxi-2-piridinilo)oxi]-fenil-, 4-(N-ftalimidinil)-fenil-, 1,2,3,4-Tetrahidro-2-(trifluoroacetil)-isoquinolin-7-il-, 4-Bromo-2-fluoro-fenil-, 2-Fluoro-5-(trifluorometil)-fenil-, 4-Fluoro-2-(trifluorometil)-fenil-, 4-Fluoro-3-(trifluorometil)-fenil-, 2,4,6-Trifluoro-fenil-, 3-(Trifluorometoxi)-fenil-, 1,2-Dimetilimidazol-4-il-, Etil-4-Carboxilato-3-il-, 2,2,4,6,7-Pentametildihidrobenzofuran-5-il-, 3-Bromo-2-cloropiridin-5-il-, 3-Metoxi-fenil-, 2-Metoxi-4-metil-fenil-, ácido 2-Cloro-4-fluoro benzoico-5-il-, 4-Cloro-1-naftil-, 2,5-Dicloro-4-nitro-tiofen-3-il-, 4-(4-Metoxi-fenoxi)-fenil-, 4-(4-Cloro-fenoxi)-fenil-, 4-(3,5-Dicloro-fenoxi)-fenil-, 4-(3,4-Dicloro-fenoxi)-fenil-, 4-(4-Fluoro-fenoxi)-fenil-, 4-(4-Metil-fenoxi)-fenil-, 4-[4-(Trifluorometil)-fenoxi]-fenil-, 4-[3,5-Bis-(trifluorometil)-fenoxi]-fenil-, 3-(2-Metoxi-fenoxi)-fenil-, [3-(2-Cloro-fenoxi)-fenil-, 3-(2-Metil-fenoxi)-fenil-, 4-[2-(Trifluorometil)-fenoxi]-fenil-, 3-Fenil-fenil-, 3-(4-Metoxi-fenil)-fenil-, 3-(4-Cloro-fenil)-fenil-, 3-(3,5-Dicloro-fenil)-fenil-, 3-(3,4-Dicloro-fenil)-fenil-, 3-(4-Fluorofenil)-fenil-, 3-(4-Metilfenil)-fenil-, 3-[4-(Trifluorometil)-fenil]-fenil-, 3-[3,5-Bis-(trifluorometil)-fenil]-fenil-, 4-(4-Piridiloxi)-fenil-, 4-(2-Metoxi-fenoxi)-fenil-, 4-(2-Cloro-fenoxi)-fenil-, 4-(2-Metil-fenoxi)-fenil-, 4-(4-Metoxi-fenoxi)-fenil-, 4-(4-Clorofenil)-fenil-, 4-(3,5-Diclorofenil)-fenil-, 4-(3,4-Diclorofenil)-fenil-, 4-(4-Fluorofenil)-fenil-, 4-(4-Metilfenil)-fenil-, 4-[4-(Trifluorometil)-fenil]-fenil-, 4-[3,5-Bis-(Trifluorometil)-fenil]-fenil-, [3-(Trifluorometil)-fenil]-metil-, (4-Clorofenil)-metil-, (3,5-Diclorofenil)-metil-, (3,5-Diclorofenil)-metil-, (4-Fluorofenil)-metil-, 4-Metilfenilometil-, [4-(Trifluorometil)-fenil]-metil-, Ciclopropil-, 2-(2-Clorofenil)-2-feniletil-, 2-(2-Trifluorometilfenil)-2-feniletil-, 5-[4-Ciano-1-metil-5-(metiltio)-1H-pirazol-3-il-tiofen-2-il-, 3-Ciano-2,4-bis-(2,2,2-Trifluorotoxi)-fenil-, 4-[(2-Cloro-1,3-Tiazol-5-il)-metoxi]-fenil-, 3-Nitro-fenilmetil-, 4-Formilfenil-, 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil-, [3,5-Bis-(Trifluorometil)-fenil]-metil-, (4-(2-Piridiloxi)-fenil)-, (4-(3-Piridiloxi)-fenil)-, 5-Iodo-1-naftil-, Etil-2,5-dimetil-1-fenilopirrol-4-carboxilato-3-il-, Etil-2-metil-1,5-difenil-1H-pirrol-3-carboxilato-4-il-, Etil-5-(4-clorofenil)-2-metil-3-furoato-4-il-, Etil-5-(4-clorofenil)-2-metil-1-fenil-3-carboxilato-4-il-, Etil-2,5-dimetil-3-furoato-4-il-, 3-Cloro-4-(1,3-dioxo-2-azaspiro[4,4]non-2-il)-fenil-, 5-Bromo-2,4-difluoro-fenil-, 5-

Cloro-2,4-difluorofenil-, Coumarin-6-il, 2-Metoxi-fenil-, (3-Fenoxi)-fenil-, 3-(4-Metoxi-fenoxi)-fenil-, 3-(4-Clorofenoxi)-fenil-, 3-(3,5-Diclorofenoxi)-fenil-, 3-(3,4-Diclorofenoxi)-fenil-, 3-(4-Fluorofenoxi)-fenil-, 3-(4-Metilfenoxi)-fenil-, 3-[4-(Trifluorometil)-fenoxi]-fenil-, 3-[3,5-(Trifluorometil)-fenoxi]-fenil-, 3-[2-(Trifluorometil)-fenoxi]-fenil-, 2,2-Difeniletil-, 4-Fenil-5-(trifluorometil)-tiofen-3-il-, Metil-4-fenil-5-(Trifluorometil)-tiofen-2-carboxilato-3-il-, Metil-1,2,5-trimetilpirrol-3-carboxilato-4-il-, 4-Fluoro-1-naftil-, 3,5-Difluorofenil-, 3-Fluoro-4-metoxi-fenil-, 4-Cloro-2,5-difluorofenil-, 2-Cloro-4,5-difluoro-fenil-, 5-Fluoro-3-metilbenzo[b]-tiofeno-2-il-, Metil-3-fenilopropionato-4-il-, Ácido dihidrocinámico-4-il-, Metil-2,5-dimetil-3-furoato-4-il-, Metil-2-furoato-5-il-, Metil-2-metil-3-furoato-5-il-, Metil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato-5-il-, 2-(5-Cloro-1,2,4-tiadiazol-3-il)-tiofen-5-il-, 1,3,5-Trimetil-1H-pirazol-4-il-, 3-Cloro-5-fluoro-2-Metilfenil-, Pentafluoroetoxitetrafluoroetil-, 5-(5-Isoxacil)-tiofen-2-il-, 5-(5-Isoxazol-il)-2-furil-, 5-Metil-2,1,3-benzotiadiazol-4-il-, Bifenil-2-il-, 2,3-Dihidro-1,4-benzodioxine-6-il-, 4-Metil-1-Naftil-, 5-Metil-2-(trifluorometil)-3-furil-, 2,3-Dihidrobenzo[b]furan-5-il-, 1-Benzotiofen-3-il-, 4-Metil-3,4-dihidro-2H-1,4-Benzoxazin-7-il-, 5-Metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il-, 6-Morfolin-3-piridinil-, 4-(1H-Pirazol-1-il)-fenil-, 6-Fenoxi-3-piridil-, 3,4-Dihidro-2H-1,5-benzodioxepina-7-il-, 5-(1,3-Oxazol-5-il)-2-tienil-, 4-(1,3-Oxazol-5-il)-fenil-, 5-Metil-4-isoxazolil-, 2,1,3-Benzotiadiazol-5-il-, 3-Tienil-, 2-metil-bencil-, 3-Cloro-bencil-, 5-Acetamido-1-naftil-, 3-Metil-8-quinolinil-, 4-Cloro-2-nitrofenil-, 6-Quinolinil-, 1,3-Benzotiazol-6-il-, 2-Morfolin-3-piridil-, 2,5-Dimetil-3-tienil-, 5-[5-(Clorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil-, Etil-3-[5-il-2-tienilo]1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato-, 3-(5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-fenil-, 4-Isopropoxifenil-, 2,4-Dibromofenil-, 3-Ciano-4-fluorofenil-, 2,5-Bis-(trifluorometil)-fenil-, 2-Bromo-4-fluorofenil-, 4-Bromo-3-fluorofenil-, 4-(Difluorometoxi)-fenil-, 3-(Difluorometoxi)-fenil-, 5-Cloro-2-fluoro-fenil-, 3-Cloro-2-fluorofenil-, 2-Fluoro-4-metilfenil-, 4 Nitro-3-(trifluorometil)-fenil-, 3-Fluoro-4-metilfenil-, 4-Fluoro-2-metilfenil-, 4-Bromo-3-(trifluorometil)-fenil-, 4-Bromo-2-(trifluorometil)-fenil-, 3-Bromo-5-(trifluorometil)-fenil-, 2-Bromo-4-(trifluorometil)-fenil-, 2-Bromo-5-(trifluorometil)-fenil-, 2,4-Dicloro-5-fluorofenil-, 4,5-Dicloro-2-fluorofenil-, 3,4,5-Trifluorofenil-, 4-Cloro-2-fluorofenil-, 2-Bromo-4,6-Difluorofenil-, 2-Etilfenil-, 4-Bromo-2-clorofenil-, 4-Bromo-2,6-diclorofenil-, 2-Bromo-4,6-dicloro-fenil-, 4-

Bromo-2,6-dimetilfenil-, 3,5-Dimetilfenil-, 4-Bromo-3-Metilfenil-, 2-Metoxi-4-nitrofenil-, 2,2-Dimetil-6-cromanil-, Etil-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxilato-4-il-, Imidazo[1,2-a]piridin-3-il-, 3-(1,3-Oxazol-5-il)-fenil-, Etil-5-[4-il)-fenil]-2-metil-3-furoato, Metil-3-(il)-4-metoxibenzoato, 1-Pirrolidinilfenilsulfonil-, Metil-5-il-4-metil-2-tiofen-carboxilato, Metil-3-il-4-(isopropilsulfonil)-2-tiofeno, 2-Piridil-, 3-Fluoro-4-nitrofenil-, 7-Clorocroman-3-il-, 4'-Bromobifenil-4-il-, 4'-Acetilobifenil-4-il-, 4'-Bromo-2'-fluoro-bifenil-4-il-, 2-Cloro-4-(3-propil-ureido)-fenil-, 3-(-Bromoacetil)-fenil-, 2-Bromo-3-(trifluorometil)-fenil-, 1-Metil-5-isatinil-, ácido 4-Isopropil-benzoico-3-il-, ácido 2-Cloro-3-tiofencarboxílico-5-il-, 3-Piridil-, ciclohexilometil-, 2-Metoxi-5-(N-ftalimidinil)-fenil-, 1-Benzotiofen-2-il-, Morfolinifenilsulfonil-, 3-(2-Metil-4-pirimidinil)-fenil-, y 2-Ciano-5-metilfenil-,

y R^{1b} - R^{15b} , tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales correspondientes, o solvatos correspondientes.

Además, se prefiere el uso de compuestos de fórmula general (Ib), en la cual R^{10b} representa hidrógeno, un radical alifático C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático C_3-C_8 saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse vía un grupo alquileo C_1-C_6 opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido,

preferiblemente H, un radical alquilo C₁₋₄, ciclohexilo o un radical fenilo,

más preferiblemente H, CH₃, C₂H₅ o fenilo,

5 y R^{1b}-R^{9b}, R^{12b}-R^{18b} y W^b tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales correspondientes, 10 o solvatos correspondientes.

Además, se prefiere el uso de compuestos de fórmula general (Ib), en la cual R^{11b} representa hidrógeno, un radical alifático C₁₋₆ opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical 15 cicloalifático C₃-C₈ saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse vía un grupo alquileo C₁-C₆ opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, 20 o un radical arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo C₁₋₆ opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido,

25 preferiblemente H, un radical alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, ciclohexilo o un radical fenilo, más preferiblemente H, CH₃, C₂H₅ o fenilo,

y R^{1b}-R^{10b}, R^{12b}-R^{18b} y W^b tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente 30 enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o

diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales correspondientes, o solvatos correspondientes.

También preferido es el uso de compuestos de fórmula general (Ib), en la cual
5 R^{12b} representa un radical alifático C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático C_3-C_8 saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse vía un grupo alquileo C_1-C_6
10 opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o
15 policíclico opcionalmente al menos monosustituido,

preferiblemente representa H, un radical alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, ciclohexilo o un radical fenilo,

20 más preferiblemente H, CH_3 , C_2H_5 o fenilo,

y R^{1b} - R^{11b} , R^{13b} - R^{18b} y W^b tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al
25 menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales correspondientes, o solvatos correspondientes.

También preferido es el uso de compuestos de fórmula general (Ib), en la cual
30 R^{13b} y R^{14b} son cada uno independientemente seleccionados del grupo consistente en hidrógeno, un radical alifático C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical

cicloalifático C₃-C₈ saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse vía un grupo alquileo C₁-C₆ opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo C₁₋₆ opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido,

preferiblemente son cada uno independientemente seleccionados del grupo consistente en H, un radical alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado ciclohexilo y un radical fenilo,

más preferiblemente son cada uno independientemente seleccionados del grupo consistente en H, CH₃, C₂H₅ y fenilo,

y R^{1b}-R^{12b}, R^{15b}-R^{18b} y W^b tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales correspondientes, o solvatos correspondientes.

Además, se prefiere el uso de compuestos de fórmula general (Ib), en la cual R^{13b} y R^{14b} junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros saturado, insaturado o aromático, que puede ser al menos monosustituido y/o contener al menos un heteroátomo más como miembro del anillo,

preferiblemente forman un grupo piperidina o morfolina no sustituido,

y R^{1b} - R^{12b} , R^{15b} - R^{18b} y W^b tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales correspondientes, o solvatos correspondientes.

También preferidos son compuestos de fórmula general (Ib), en la cual R^{15b} representa hidrógeno, un radical alifático C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático C_3 - C_8 saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, o un radical arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido,

preferiblemente representa H, un radical alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, ciclohexilo o un radical fenilo,

más preferiblemente representa H, CH_3 , C_2H_5 o fenilo,

y R^{1b} - R^{14b} , R^{16b} a R^{18b} y W^b tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales correspondientes, o solvatos correspondientes.

También preferido es el uso de compuestos de fórmula general (Ib), en la cual R^{16b} representa un radical alifático C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado,

preferiblemente un radical alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado, saturado, no sustituido,

5 más preferiblemente un radical metilo,

y R^{1b}-R^{15b}, R^{17b}, R^{18b} y W^b tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al
10 menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales correspondientes, o solvatos correspondientes.

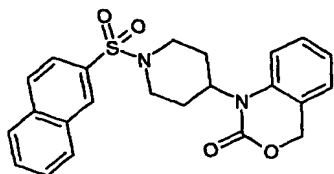
También preferido es el uso de compuestos de fórmula general (Ib), en la cual
15 R^{17b} representa un radical alifático C₁₋₆ opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado,

preferiblemente un radical alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado, saturado, no sustituido,

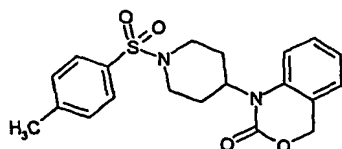
20 más preferiblemente un radical metilo,

y R^{1b}-R^{16b}, R^{18b} y W^b tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al
25 menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales correspondientes, o solvatos correspondientes.

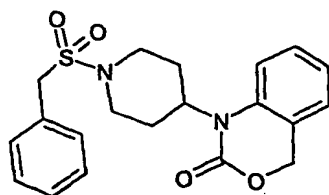
Particularmente preferido es el uso de uno o más compuestos sulfonamídicos
30 derivados de benzoxazinona de fórmula general (Ib) seleccionados del grupo consistente en:



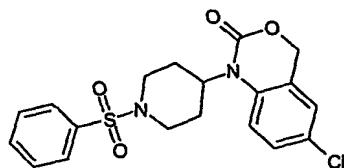
1-[1-(Naphthalene-2-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-
1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



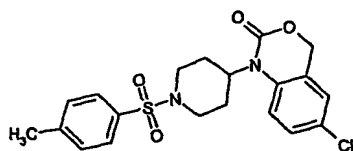
1-[1-(Toluene-4-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-
dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



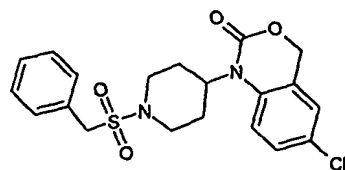
1-(1-Phenylmethanesulfonyl-piperidin-4-yl)-1,4-
dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



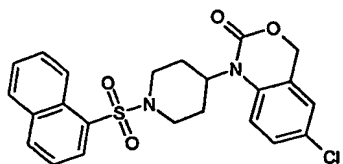
1-(1-Benzenesulfonyl-piperidin-4-yl)-6-chloro-
1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



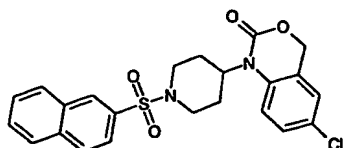
6-Chloro-1-[1-(toluene-4-sulfonyl)-piperidin-4-
yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



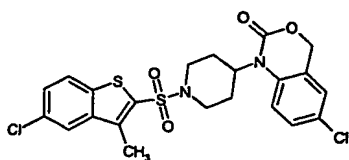
6-Chloro-1-(1-phenylmethanesulfonyl-piperidin-
4-yl)-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



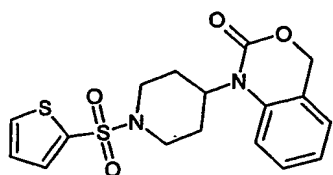
6-Chloro-1-[1-(naphthalene-1-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



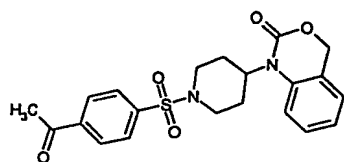
6-Chloro-1-[1-(naphthalene-2-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



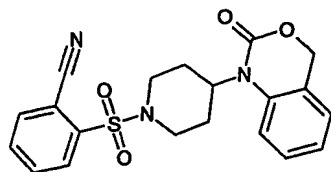
6-Chloro-1-[1-(5-chloro-3-methylbenzo[b]thiophene-2-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



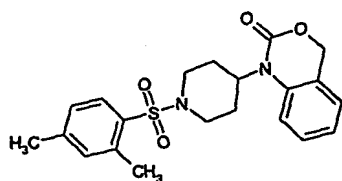
6-Chloro-1-[1-(5-chloro-3-methylbenzo[b]thiophene-2-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



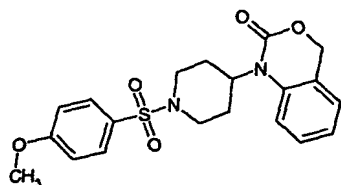
1-[1-(4-Acetylbenzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



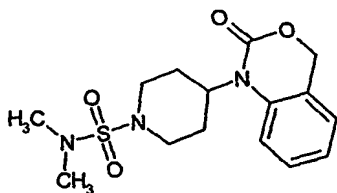
2-[4-(2-Oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-yl)-piperidine-1-sulfonyl]-benzonitrile



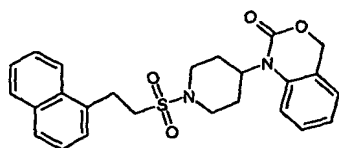
1-[1-(2,4-Dimethyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



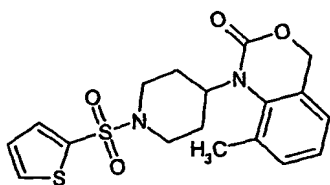
1-[1-(4-Methoxy-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



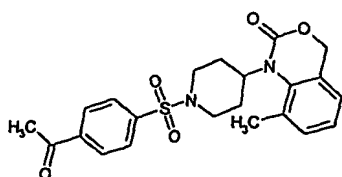
4-(2-Oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-yl)-piperidine-1-sulfonic acid dimethylamide



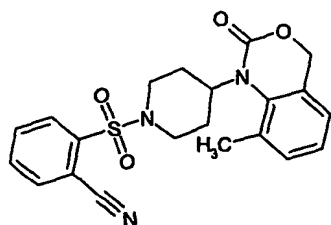
1-[1-(2-Naphthalen-1-yl-ethanesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



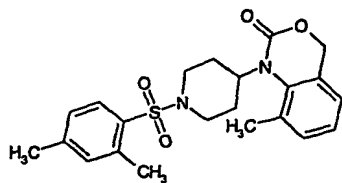
8-Methyl-1-[1-(thiophene-2-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



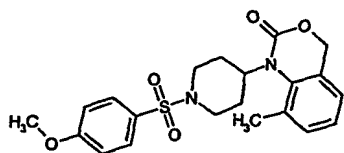
1-[1-(4-Acetyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-8-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



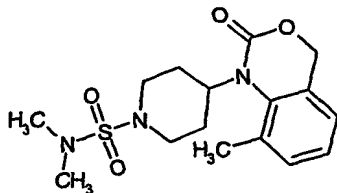
2-[4-(8-Methyl-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-yl)-piperidine-1-sulfonyl]-benzonitrile



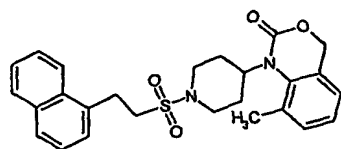
1-[1-(2,4-Dimethyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-8-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



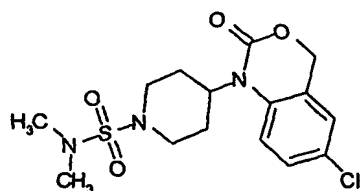
1-[1-(4-Methoxy-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-8-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



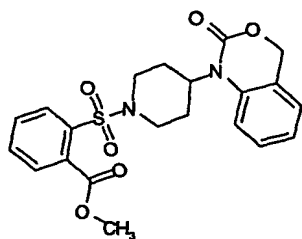
4-(8-Methyl-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-yl)-piperidine-1-sulfonic acid dimethylamide



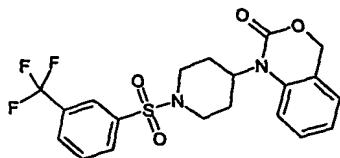
8-Methyl-1-[1-(2-naphthalen-1-yl-ethanesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



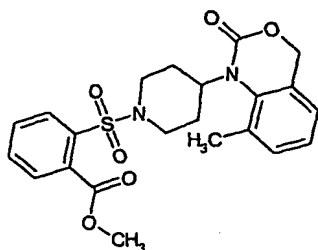
4-(6-Chloro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-yl)-piperidine-1-sulfonic acid dimethylamide



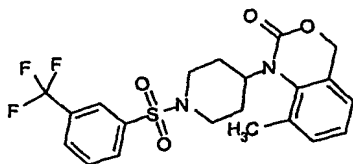
2-[4-(2-Oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-yl)-piperidine-1-sulfonyl]-benzoic acid methyl ester



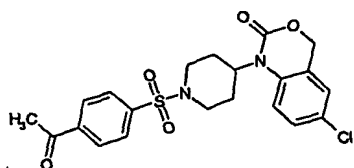
1-[1-(3-Trifluoromethyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



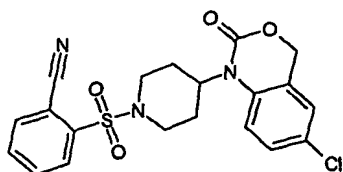
2-[4-(8-Methyl-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-yl)-piperidine-1-sulfonyl]-benzoic acid methyl ester



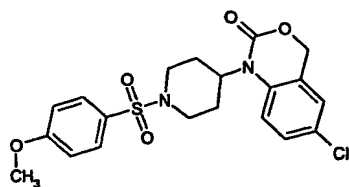
8-Methyl-1-[1-(3-trifluoromethyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



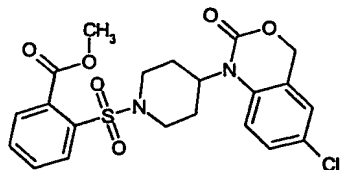
1-[1-(4-Acetyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-6-chloro-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



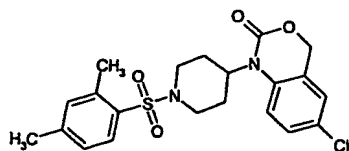
2-[4-(6-Chloro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-yl)-piperidine-1-sulfonyl]-benzonitrile



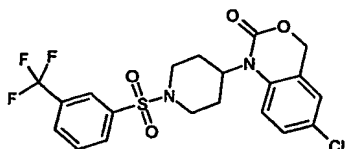
6-Chloro-1-[1-(4-methoxy-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



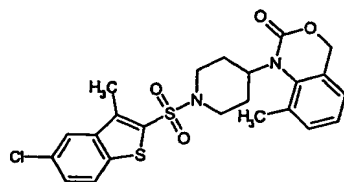
2-[4-(6-Chloro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-yl)-piperidine-1-sulfonyl]-benzoic acid methyl ester



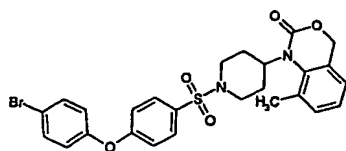
6-Chloro-1-[1-(2,4-dimethyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



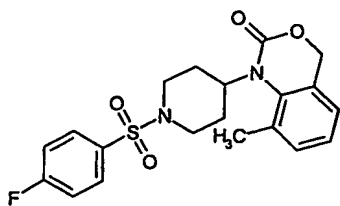
6-Chloro-1-[1-(3-trifluoromethyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



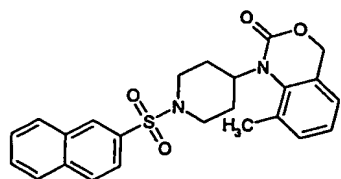
1-[1-(5-Chloro-3-methyl-benzo[b]thiophene-2-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-8-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



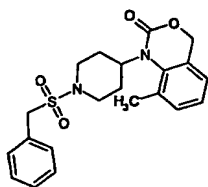
1-[1-(4-(4-Bromo-phenoxy)-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-8-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



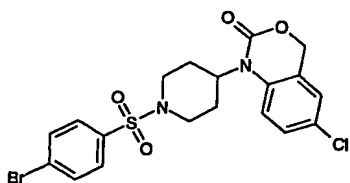
1-[1-(4-Fluoro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-
8-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-
one



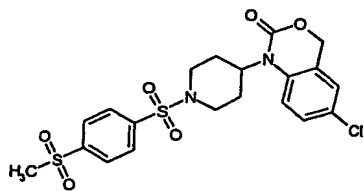
8-Methyl-1-[1-(naphthalene-2-sulfonyl)-
piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-
2-one



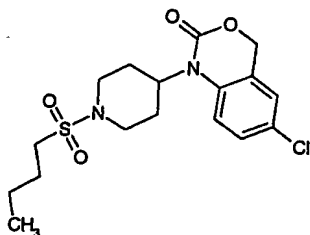
8-Methyl-1-(1-phenylmethanesulfonyl-piperidin-
4-yl)-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



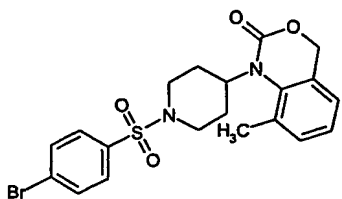
1-[1-(4-Bromo-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-
6-chloro-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



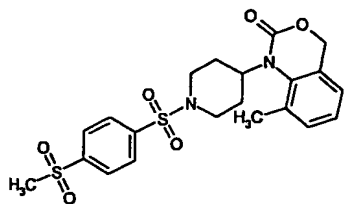
6-Chloro-1-[1-(4-methanesulfonyl-
benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-
benzo[d][1,3]oxazin-2-one



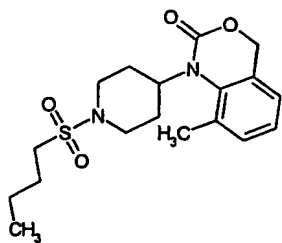
1-[1-(Butane-1-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-6-
chloro-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



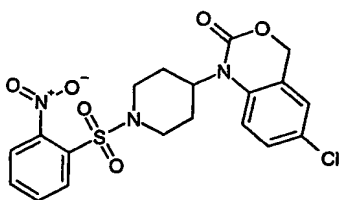
1-[1-(4-Bromo-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-8-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



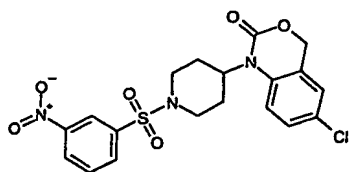
1-[1-(4-Methanesulfonyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-8-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



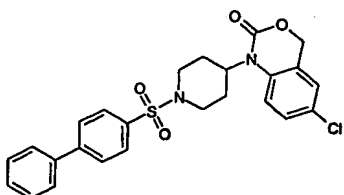
1-[1-(Butane-1-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-8-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



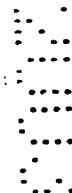
6-Chloro-1-[1-(2-nitro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one

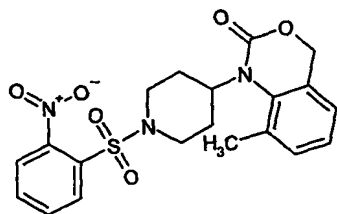


6-Chloro-1-[1-(3-nitro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one

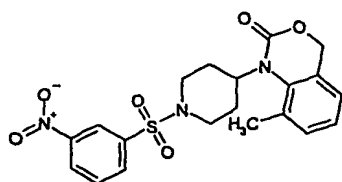


1-[1-(Biphenyl-4-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-6-chloro-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one

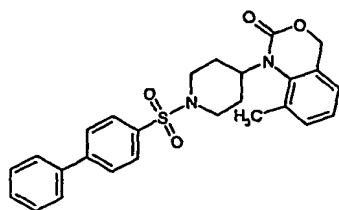




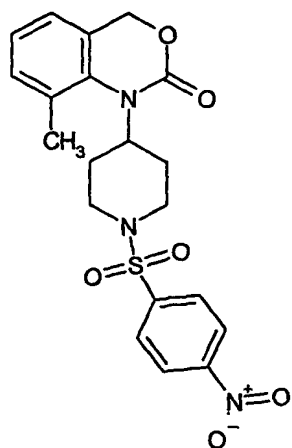
8-Methyl-1-[1-(2-nitro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



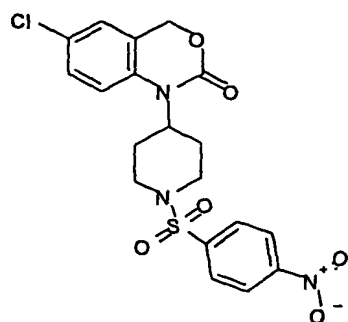
8-Methyl-1-[1-(3-nitro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



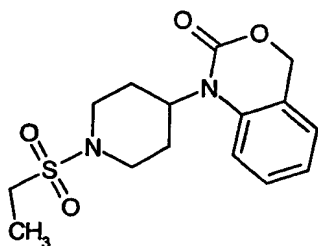
1-[1-(Biphenyl-4-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-8-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



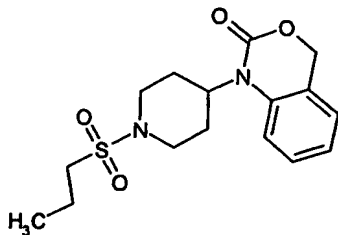
8-Methyl-1-[1-(4-nitro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



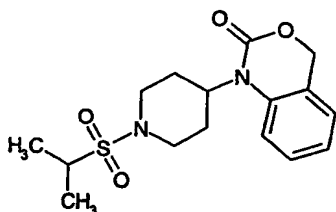
6-Chloro-1-[1-(4-nitro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



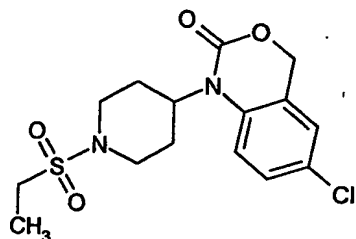
1-(1-Ethanesulfonyl-piperidin-4-yl)-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



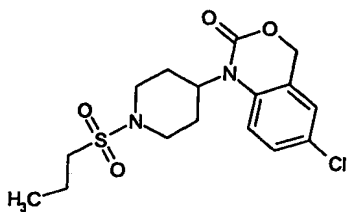
1-[1-(Propane-1-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



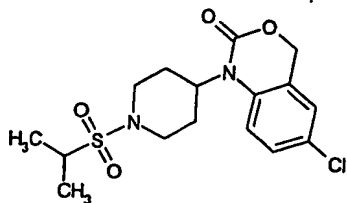
1-[1-(Propane-2-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



6-Chloro-1-(1-ethanesulfonyl-piperidin-4-yl)-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



6-Chloro-1-[1-(propane-1-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one

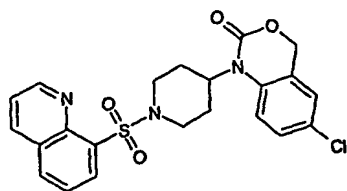


6-Chloro-1-[1-(propane-2-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one

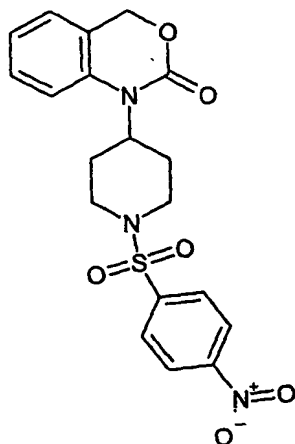
8

1

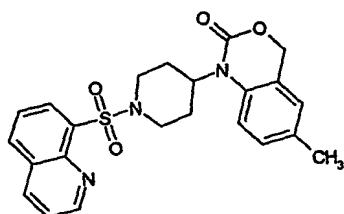
B
Ea
3



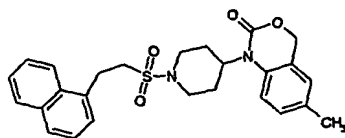
6-Chloro-1-[1-(quinoline-8-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



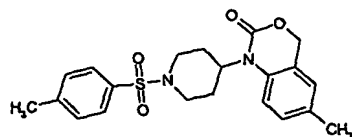
1-[1-(4-Nitro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



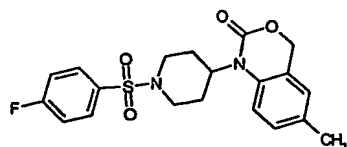
6-Methyl-1-[1-(quinoline-8-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



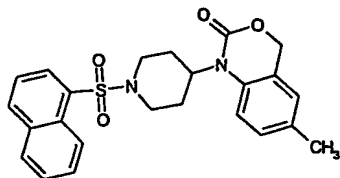
6-Methyl-1-[1-(2-naphthalen-1-ylethanesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



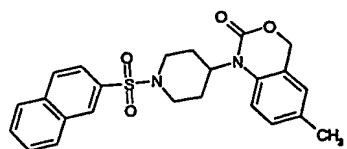
6-Methyl-1-[1-(toluene-4-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



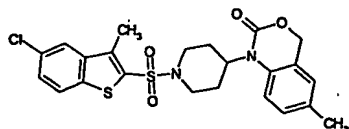
1-[1-(4-Fluoro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-
6-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-
one



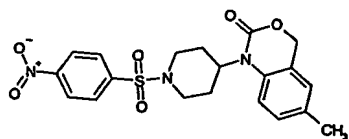
6-Methyl-1-[1-(naphthalene-1-sulfonyl)-
piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-
2-one



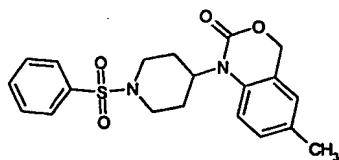
6-Methyl-1-[1-(naphthalene-2-sulfonyl)-
piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-
2-one



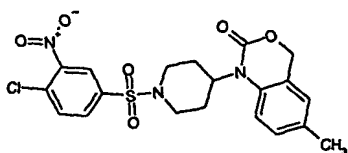
1-[1-(5-Chloro-3-methyl-benzo[b]thiophene-2-
sulfonyl)-piperidin-4-yl]-6-methyl-1,4-dihydro-
benzo[d][1,3]oxazin-2-one



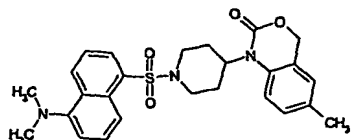
6-Methyl-1-[1-(4-nitro-benzenesulfonyl)-
piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-
2-one



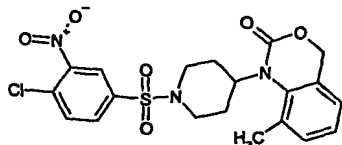
1-(1-Benzenesulfonylpiperidin-4-yl)-6-methyl-
1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



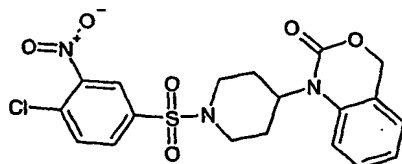
1-[1-(4-Chloro-3-nitro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-6-methyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-one



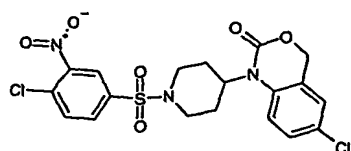
1-[1-(5-Dimethylamino-naphthalene-1-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-6-methyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-one



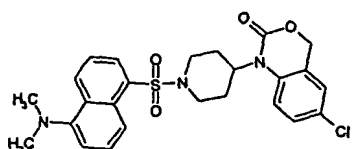
1-[1-(4-Chloro-3-nitro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-8-methyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-one



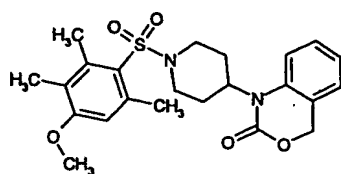
1-[1-(4-Chloro-3-nitro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-one



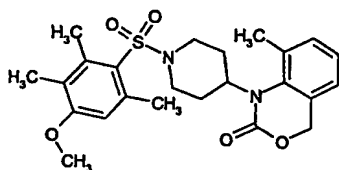
6-Chloro-1-[1-(4-chloro-3-nitro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-one



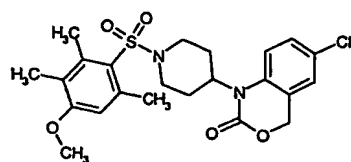
6-Chloro-1-[1-(5-dimethylamino-naphthalene-1-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-one



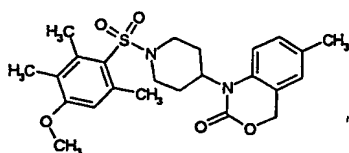
1-[1-(4-Methoxy-2,3,6-trimethyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



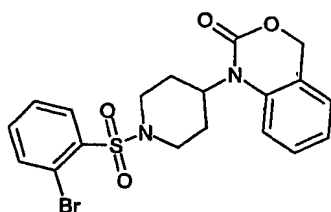
1-[1-(4-Methoxy-2,3,6-trimethyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-8-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



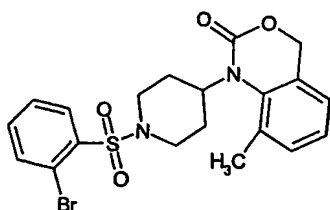
6-Chloro-1-[1-(4-methoxy-2,3,6-trimethyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



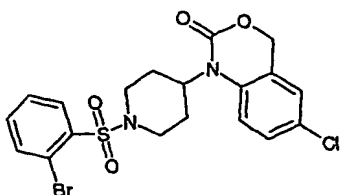
1-[1-(4-Methoxy-2,3,6-trimethyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-6-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



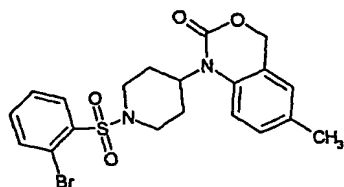
1-[1-(2-Bromo-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



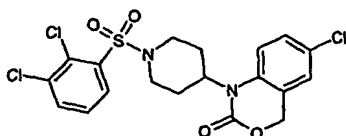
1-[1-(2-Bromo-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-8-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



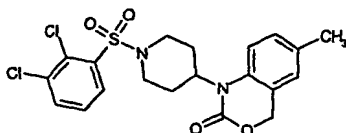
1-[1-(2-Bromo-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-
6-chloro-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



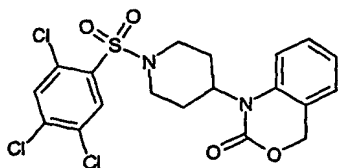
1-[1-(2-Bromo-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-
6-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



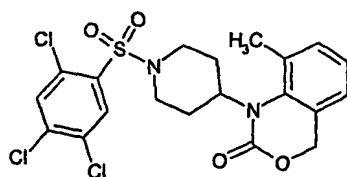
6-Chloro-1-[1-(2,3-dichloro-benzenesulfonyl)-
piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-
2-one



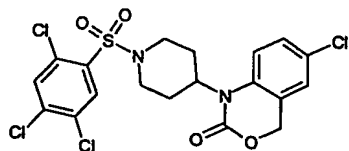
1-[1-(2,3-Dichloro-benzenesulfonyl)-piperidin-
4-yl]-6-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-
2-one



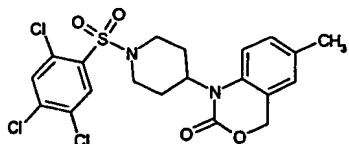
1-[1-(2,4,5-Trichloro-benzenesulfonyl)-
piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-
2-one



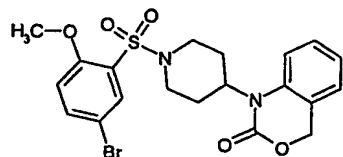
8-Methyl-1-[1-(2,4,5-trichloro-benzenesulfonyl)-
piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-
2-one



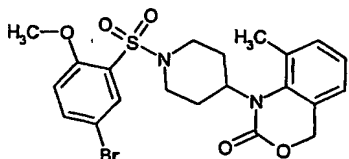
6-Chloro-1-[1-(2,4,5-trichloro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



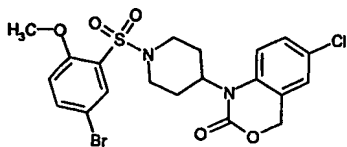
6-Methyl-1-[1-(2,4,5-trichloro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



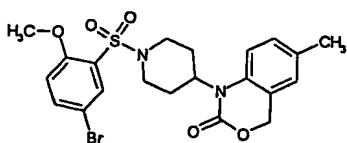
1-[1-(5-Bromo-2-methoxy-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



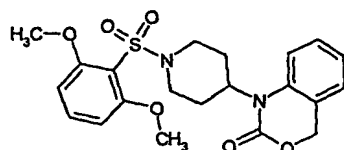
1-[1-(5-Bromo-2-methoxy-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-8-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



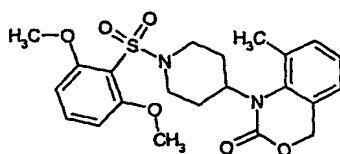
1-[1-(5-Bromo-2-methoxy-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-6-chloro-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



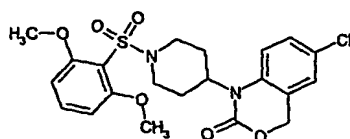
1-[1-(5-Bromo-2-methoxy-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-6-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



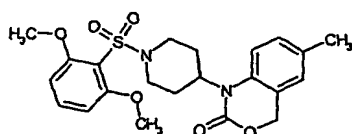
1-[1-(2,6-Dimethoxy-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



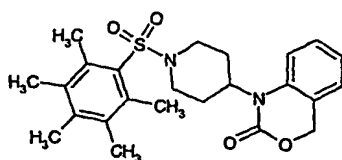
1-[1-(2,6-Dimethoxy-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-8-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



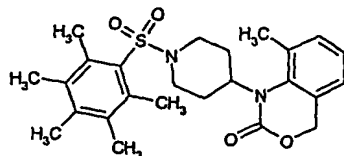
6-Chloro-1-[1-(2,6-dimethoxy-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



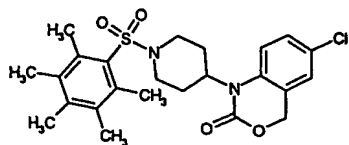
1-[1-(2,6-Dimethoxy-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-6-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



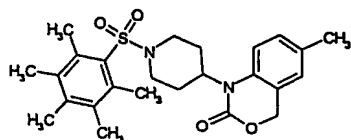
1-(1-Pentamethylbenzenesulfonyl-piperidin-4-yl)-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



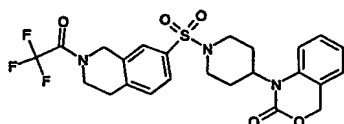
8-Methyl-1-(1-pentamethylbenzenesulfonyl-piperidin-4-yl)-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



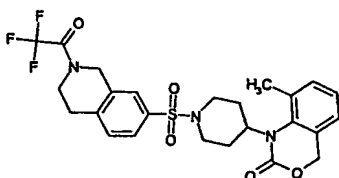
6-Chloro-1-(1-pentamethylbenzenesulfonyl-piperidin-4-yl)-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



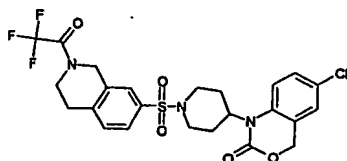
6-Methyl-1-(1-pentamethylbenzenesulfonyl-piperidin-4-yl)-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



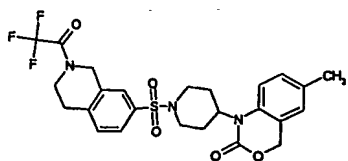
1-[1-[2-(2,2,2-Trifluoro-acetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-7-sulfonyl]-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



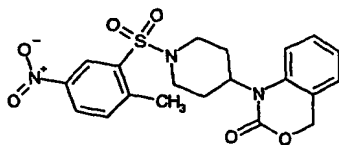
8-Methyl-1-[1-[2-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-7-sulfonyl]-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



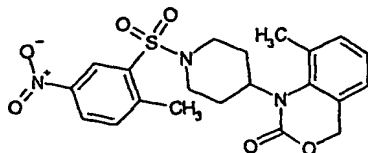
6-Chloro-1-[1-[2-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-7-sulfonyl]-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



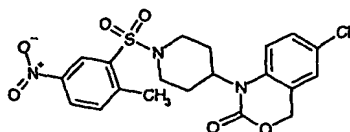
6-Methyl-1-[1-[2-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-7-sulfonyl]-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



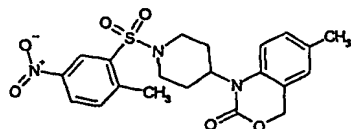
1-[1-(2-Methyl-5-nitro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



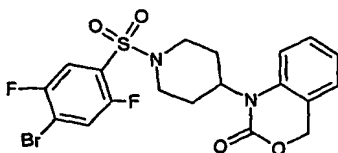
8-Methyl-1-[1-(2-methyl-5-nitro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



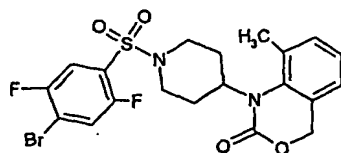
6-Chloro-1-[1-(2-methyl-5-nitro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



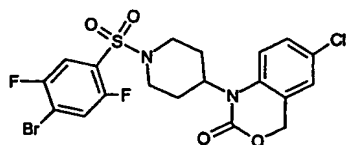
6-Methyl-1-[1-(2-methyl-5-nitro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



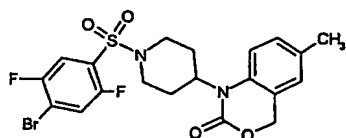
1-[1-(4-Bromo-2,5-difluoro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



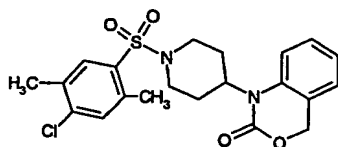
1-[1-(4-Bromo-2,5-difluoro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-8-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



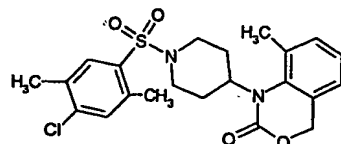
1-[1-(4-Bromo-2,5-difluoro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-6-chloro-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



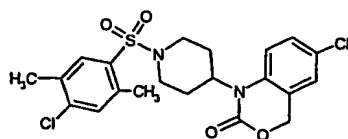
1-[1-(4-Bromo-2,5-difluoro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-6-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



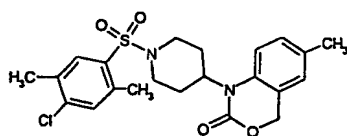
1-[1-(4-Chloro-2,5-dimethyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



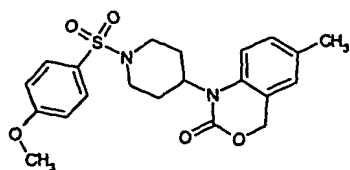
1-[1-(4-Chloro-2,5-dimethyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-8-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



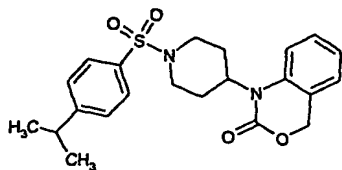
6-Chloro-1-[1-(4-chloro-2,5-dimethyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



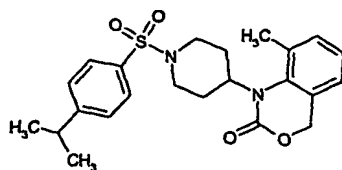
1-[1-(4-Chloro-2,5-dimethyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-6-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



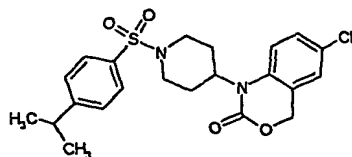
1-[1-(4-Methoxy-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-6-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



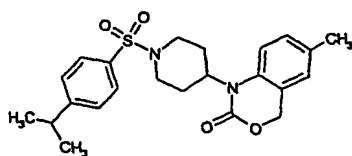
1-[1-(4-Isopropyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



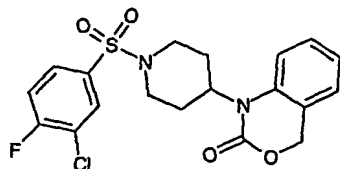
1-[1-(4-Isopropyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-8-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



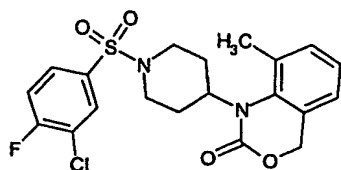
6-Chloro-1-[1-(4-isopropyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



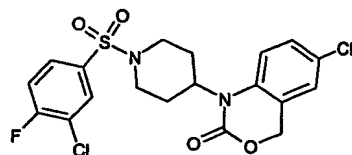
1-[1-(4-Isopropyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-6-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



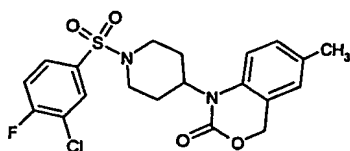
1-[1-(3-Chloro-4-fluoro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



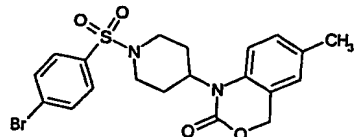
1-[1-(3-Chloro-4-fluoro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-8-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



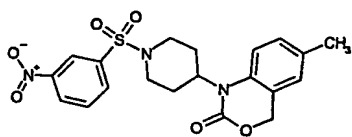
6-Chloro-1-[1-(3-chloro-4-fluoro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



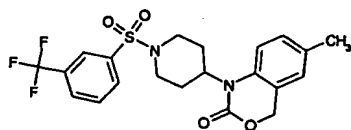
1-[1-(3-Chloro-4-fluoro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-6-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



1-[1-(4-Bromo-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-6-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one

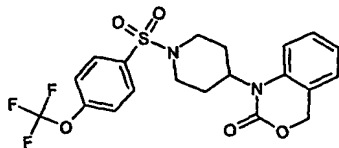


6-Methyl-1-[1-(3-nitro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one

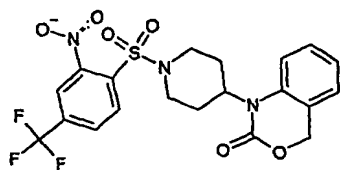


6-Methyl-1-[1-(3-trifluoromethyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one

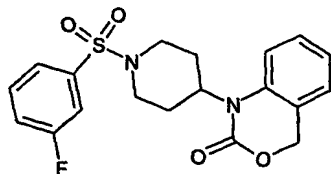
1-[1-(4-Trifluoromethoxy-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



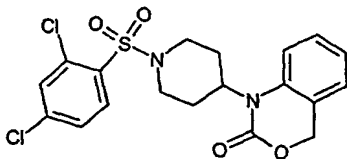
1-[1-(2-Nitro-4-trifluoromethyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



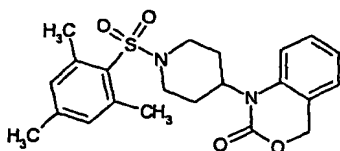
1-[1-(3-Fluoro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



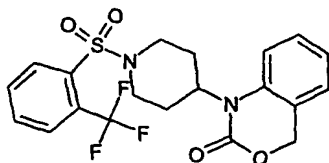
1-[1-(2,4-Dichloro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one

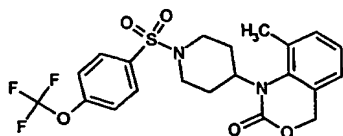


1-[1-(2,4,6-Trimethyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one

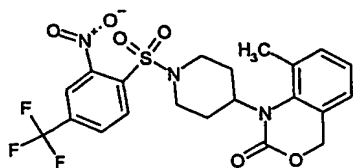


1-[1-(2-Trifluoromethyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one

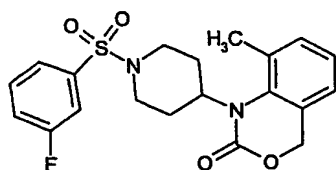




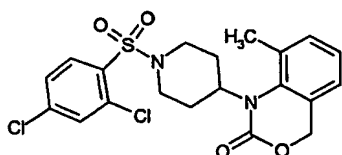
8-Methyl-1-[1-(4-trifluoromethoxybenzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-one



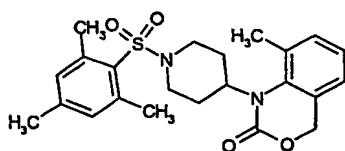
8-Methyl-1-[1-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-one



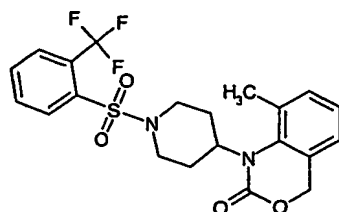
1-[1-(3-Fluorobenzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-8-methyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-one



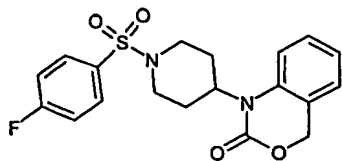
1-[1-(2,4-Dichlorobenzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-8-methyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-one



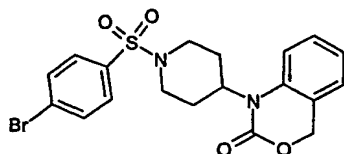
8-Methyl-1-[1-(2,4,6-trimethylbenzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-one



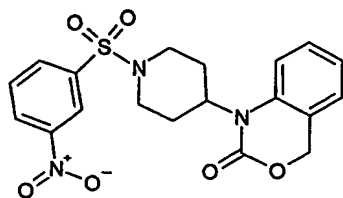
8-Methyl-1-[1-(2-trifluoromethylbenzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-one



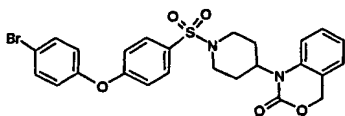
1-[1-(4-Fluorobenzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-
1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



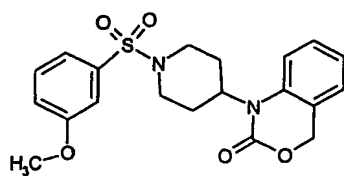
1-[1-(4-Bromobenzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-
1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



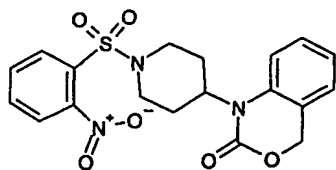
1-[1-(3-Nitrobenzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-
1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



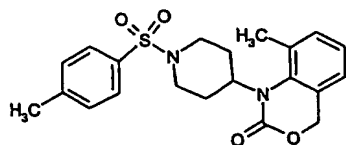
1-[1-(4-(4-Bromo-phenoxy)-benzenesulfonyl)-
piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-
2-one



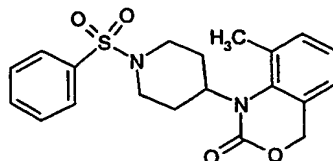
1-[1-(3-Methoxybenzenesulfonyl)-piperidin-4-
yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



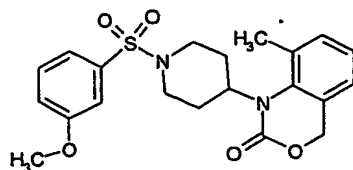
1-[1-(2-Nitrobenzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-
1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



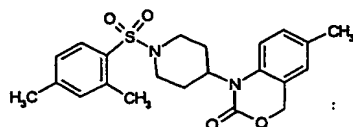
8-Methyl-1-[1-(toluene-4-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



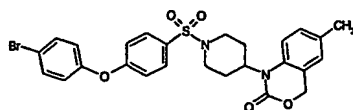
1-(1-Benzenesulfonyl-piperidin-4-yl)-8-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



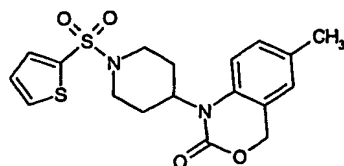
1-[1-(3-Methoxy-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-8-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



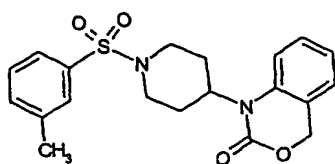
1-[1-(2,4-Dimethyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-6-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



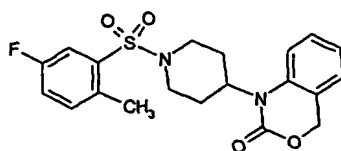
1-[1-[4-(4-Bromo-phenoxy)-benzenesulfonyl]-piperidin-4-yl]-6-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



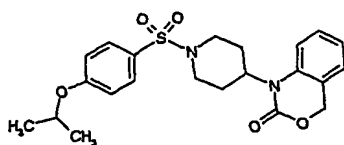
6-Methyl-1-[1-(thiophene-2-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



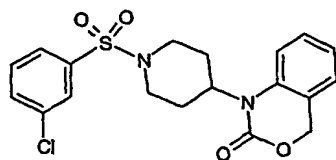
1-[1-(Toluene-3-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



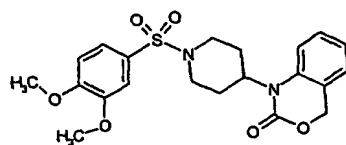
1-[1-(5-Fluoro-2-methyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



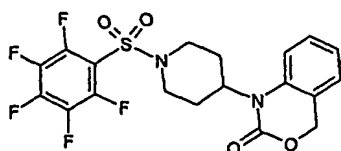
1-[1-(4-Isopropoxy-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



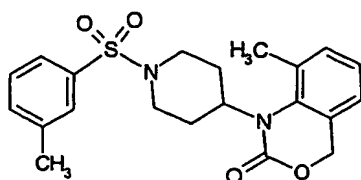
1-[1-(3-Chloro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



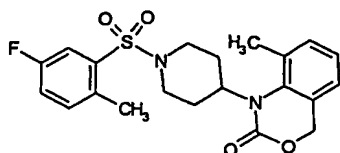
1-[1-(3,4-Dimethoxy-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



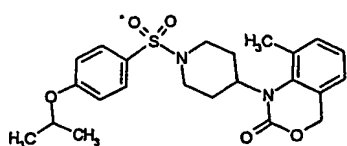
1-[1-(Pentafluorobenzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



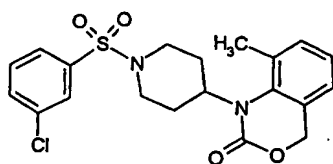
8-Methyl-1-[1-(toluene-3-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



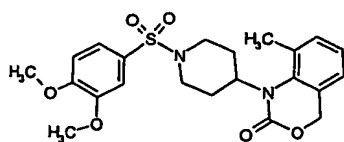
1-[1-(5-Fluoro-2-methyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-8-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



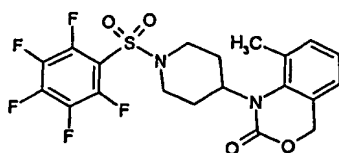
1-[1-(4-Isopropoxy-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-8-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



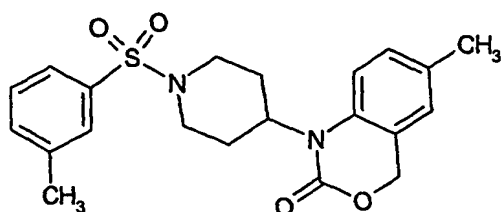
1-[1-(3-Chloro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-8-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



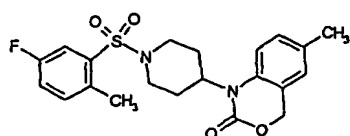
1-[1-(3,4-Dimethoxy-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-8-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



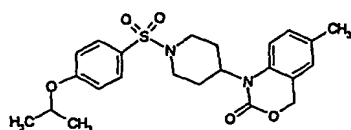
8-Methyl-1-(1-pentafluorobenzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



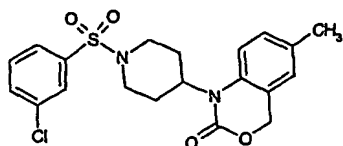
6-Methyl-1-[1-(toluene-3-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



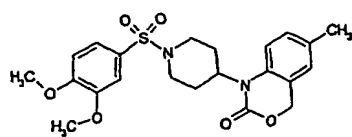
1-[1-(5-Fluoro-2-methyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-6-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



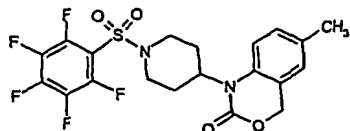
1-[1-(4-Isopropoxy-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-6-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



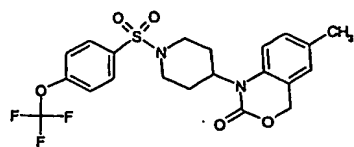
1-[1-(3-Chloro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-6-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



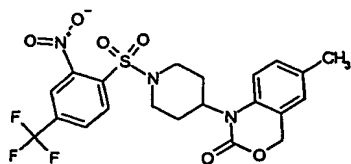
1-[1-(3,4-Dimethoxy-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-6-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



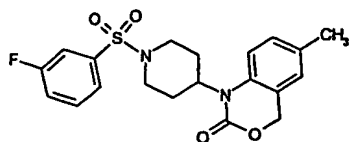
6-Methyl-1-(1-pentafluorobenzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



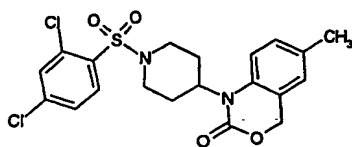
6-Methyl-1-[1-(4-trifluoromethoxy-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-one



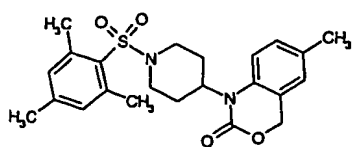
6-Methyl-1-[1-(2-nitro-4-trifluoromethyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-one



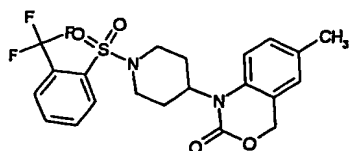
1-[1-(3-Fluoro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-6-methyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-one



1-[1-(2,4-Dichloro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-6-methyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-one

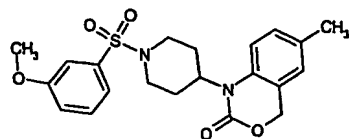


6-Methyl-1-[1-(2,4,6-trimethyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-one

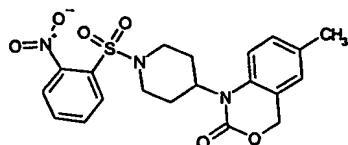


6-Methyl-1-[1-(2-trifluoromethyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-one

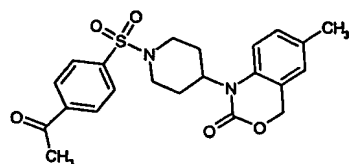
1-[1-(3-Methoxy-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-6-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



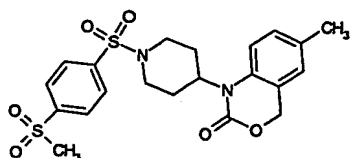
6-Methyl-1-[1-(2-nitro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



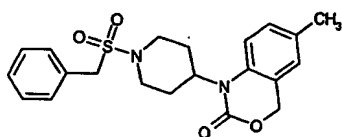
1-[1-(4-Acetyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-6-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



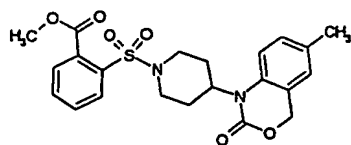
1-[1-(4-Methanesulfonyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-6-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



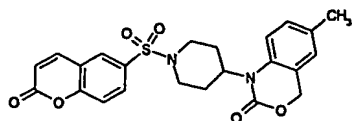
6-Methyl-1-(1-phenylmethanesulfonyl-piperidin-4-yl)-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



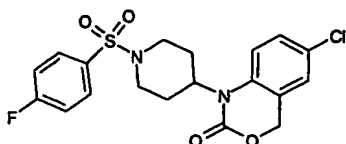
2-[4-(6-Methyl-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-yl)-piperidine-1-sulfonyl]-benzoic acid methyl ester



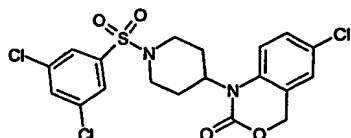
6-Methyl-1-[1-(2-oxo-2H-chromene-6-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



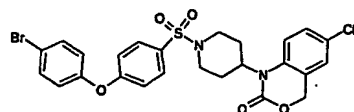
6-Chloro-1-[1-(4-fluorobenzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



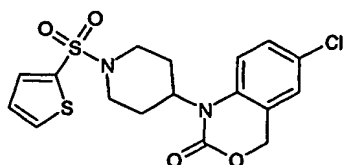
6-Chloro-1-[1-(3,5-dichlorobenzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



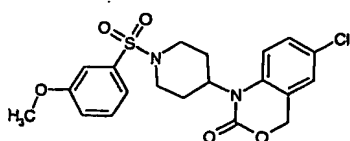
1-[1-[4-(4-Bromo-phenoxy)benzenesulfonyl]-piperidin-4-yl]-6-chloro-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



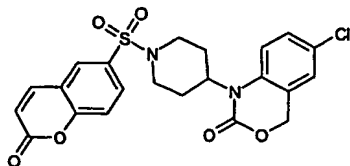
6-Chloro-1-[1-(thiophene-2-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



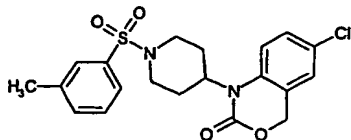
6-Chloro-1-[1-(3-methoxybenzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



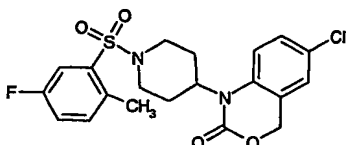
6-Chloro-1-[1-(2-oxo-2H-chromene-6-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



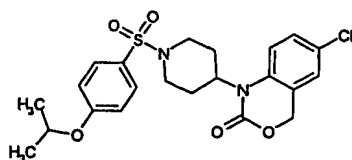
6-Chloro-1-[1-(toluene-3-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



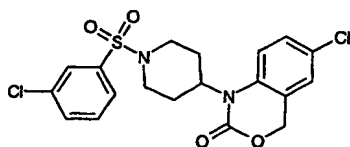
6-Chloro-1-[1-(5-fluoro-2-methyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



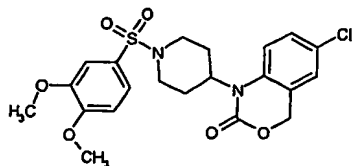
6-Chloro-1-[1-(4-isopropoxy-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one

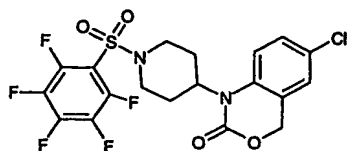


6-Chloro-1-[1-(3-chloro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one

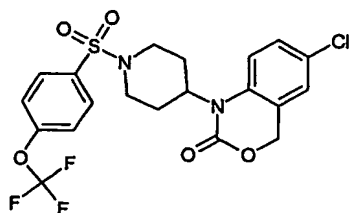


6-Chloro-1-[1-(3,4-dimethoxy-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one

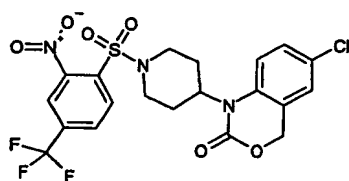




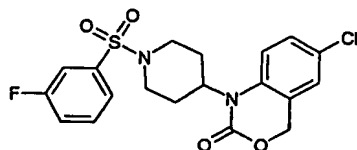
6-Chloro-1-(1-pentafluorobenzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



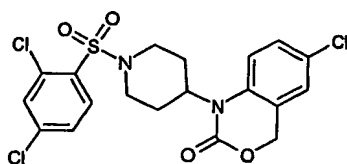
6-Chloro-1-[1-(4-trifluoromethoxybenzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



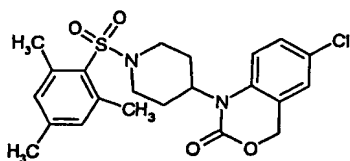
6-Chloro-1-[1-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin



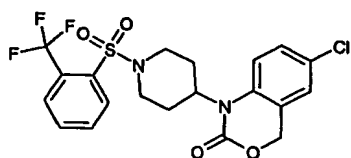
6-Chloro-1-[1-(3-fluorobenzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



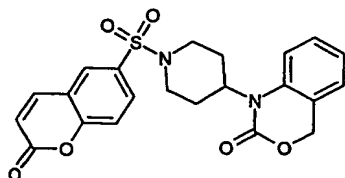
6-Chloro-1-[1-(2,4-dichlorobenzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



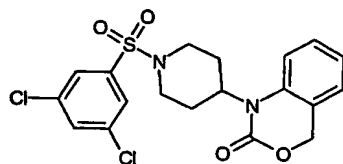
6-Chloro-1-[1-(2,4,6-trimethylbenzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



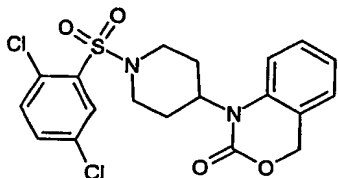
6-Chloro-1-[1-(2-trifluoromethyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



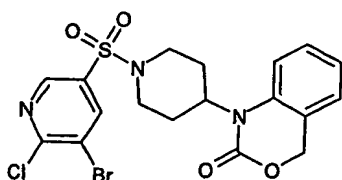
1-[1-(2-Oxo-2H-chromene-6-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



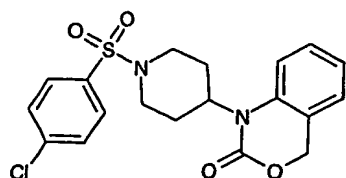
1-[1-(3,5-Dichloro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



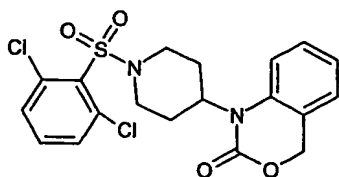
1-[1-(2,5-Dichloro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



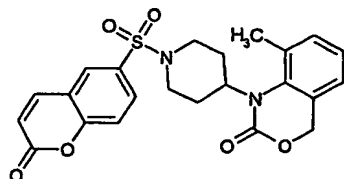
1-[1-(5-Bromo-6-chloro-pyridine-3-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



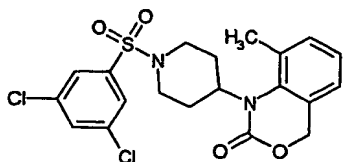
1-[1-(4-Chloro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



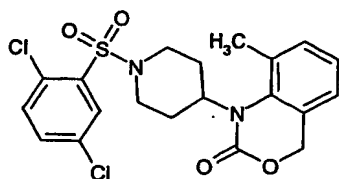
1-[1-(2,6-Dichloro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



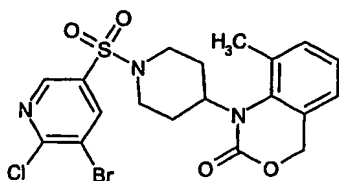
8-Methyl-1-[1-(2-oxo-2H-chromene-6-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



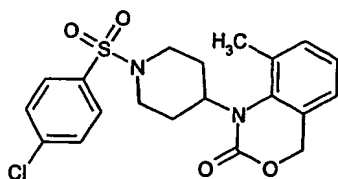
1-[1-(3,5-Dichloro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-8-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



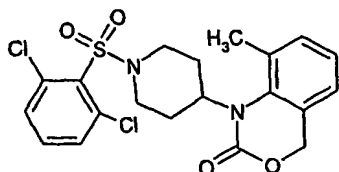
1-[1-(2,5-Dichloro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-8-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



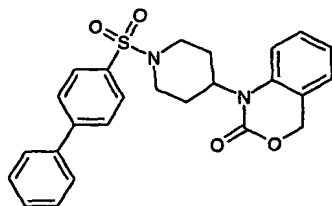
1-[1-(5-Bromo-6-chloro-pyridine-3-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-8-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



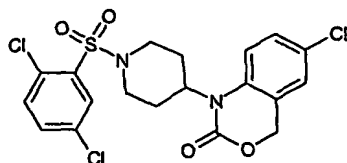
1-[1-(4-Chloro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-8-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



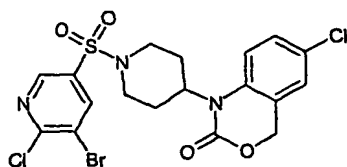
1-[1-(2,6-Dichloro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-8-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



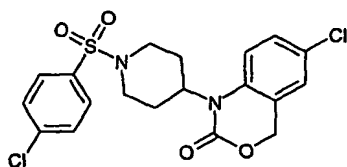
1-[1-(Biphenyl-4-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



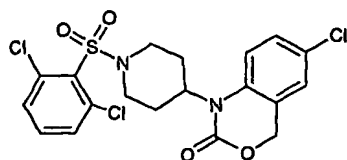
6-Chloro-1-[1-(2,5-dichloro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



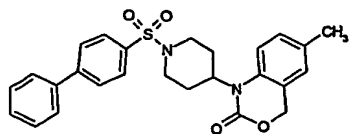
1-[1-(5-Bromo-6-chloro-pyridine-3-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-6-chloro-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



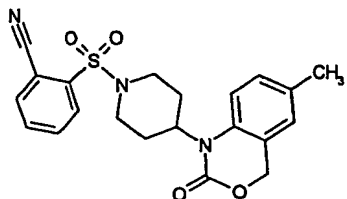
6-Chloro-1-[1-(4-chloro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



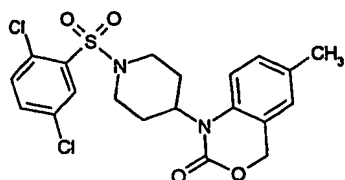
6-Chloro-1-[1-(2,6-dichloro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



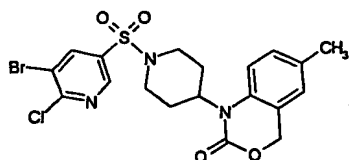
1-[1-(Biphenyl-4-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-6-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



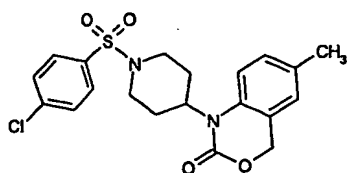
2-[4-(6-Methyl-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-yl)-piperidine-1-sulfonyl]-benzonitrile



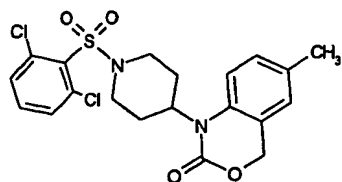
1-[1-(2,5-Dichloro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-6-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



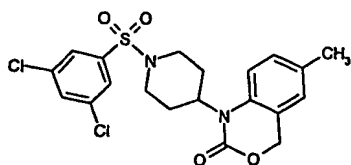
1-[1-(5-Bromo-6-chloro-pyridine-3-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-6-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



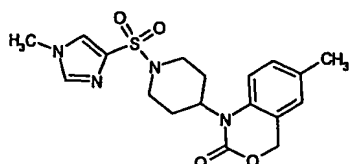
1-[1-(4-Chloro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-6-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



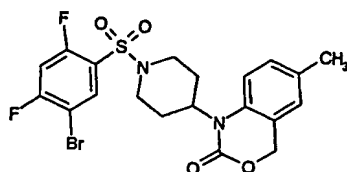
1-[1-(2,6-Dichloro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-6-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



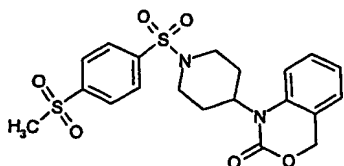
1-[1-(3,5-Dichloro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-6-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



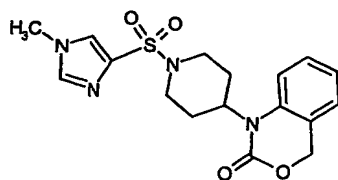
6-Methyl-1-[1-(1-methyl-1H-imidazole-4-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



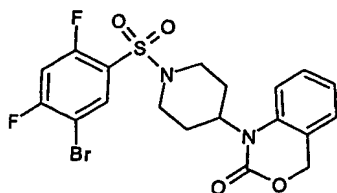
1-[1-(5-Bromo-2,4-difluoro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-6-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



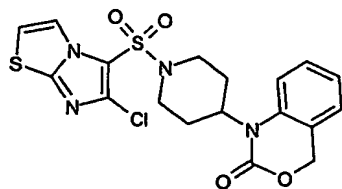
1-[1-(4-Methanesulfonyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



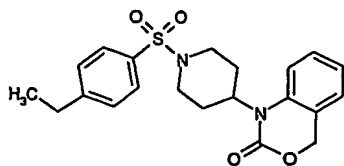
1-[1-(1-Methyl-1H-imidazole-4-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



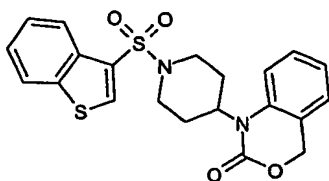
1-[1-(5-Bromo-2,4-difluoro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



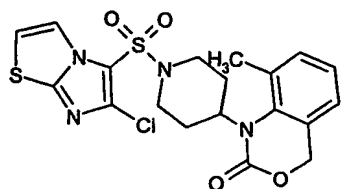
1-[1-(6-Chloro-imidazo[2,1-b]thiazole-5-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-one



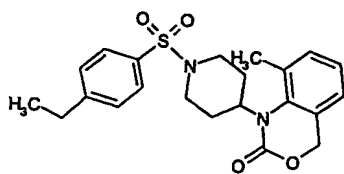
1-[1-(4-Ethyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-one



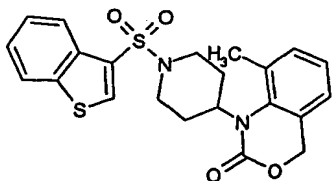
1-[1-(Benzo[b]thiophene-3-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-one



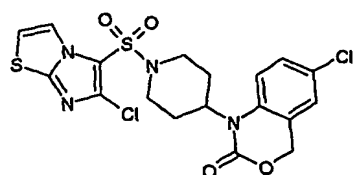
1-[1-(6-Chloro-imidazo[2,1-b]thiazole-5-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-8-methyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-one



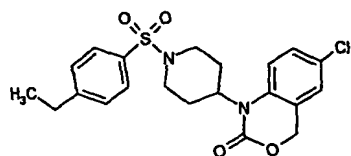
1-[1-(4-Ethyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-8-methyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-one



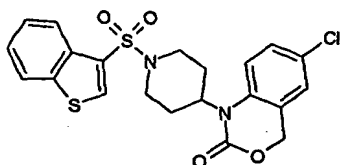
1-[1-(Benzo[b]thiophene-3-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-8-methyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-one



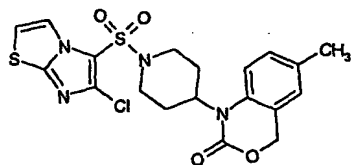
6-Chloro-1-[1-(6-chloro-imidazo[2,1-b]thiazole-5-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



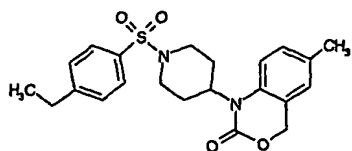
6-Chloro-1-[1-(4-ethyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



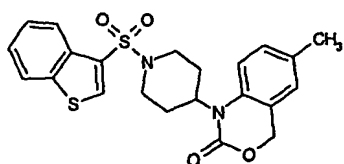
1-[1-(Benzo[b]thiophene-3-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-6-chloro-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



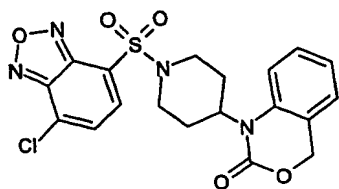
1-[1-(6-chloro-imidazo[2,1-b]thiazole-5-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-6-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



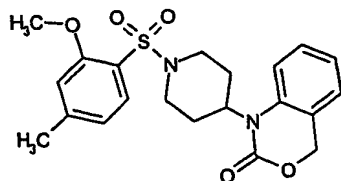
1-[1-(4-ethyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-6-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



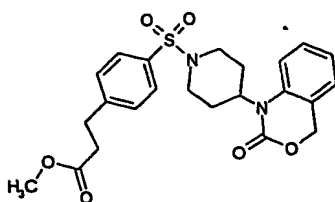
1-[1-(Benzo[b]thiophene-3-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-6-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



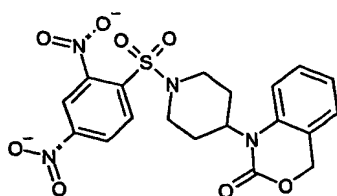
1-[1-(7-Chloro-benzo[1,2,5]oxadiazole-4-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



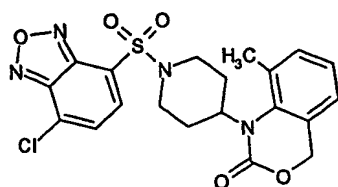
1-[1-(2-Methoxy-4-methyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



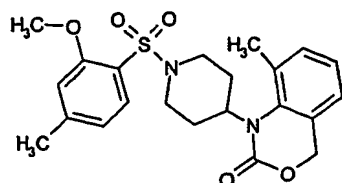
3-[4-[4-(2-Oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-yl)-piperidine-1-sulfonyl]-phenyl]-propionic acid methyl ester



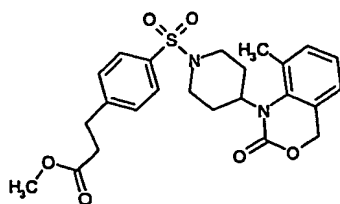
1-[1-(2,4-Dinitro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



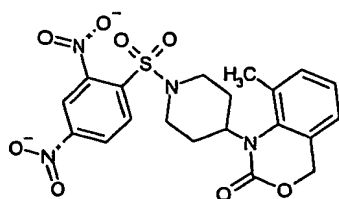
1-[1-(7-Chloro-benzo[1,2,5]oxadiazole-4-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-8-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



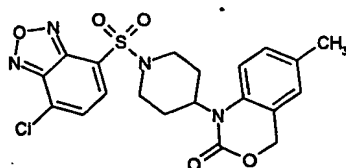
1-[1-(2-Methoxy-4-methyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-8-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



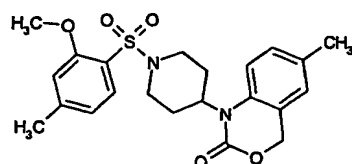
3-{4-[4-(8-Methyl-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-yl)-piperidine-1-sulfonyl]-phenyl}-propionic acid methyl ester



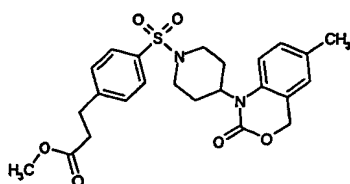
1-[1-(2,4-Dinitro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-8-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



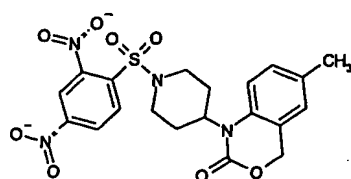
1-[1-(7-Chloro-benzo[1,2,5]oxadiazole-4-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-6-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



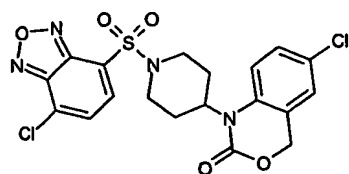
1-[1-(2-Methoxy-4-methyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-6-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



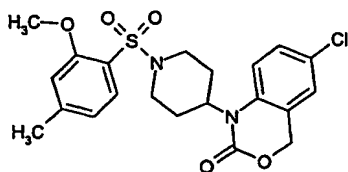
3-{4-[4-(6-Methyl-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-yl)-piperidine-1-sulfonyl]-phenyl}-propionic acid methyl ester



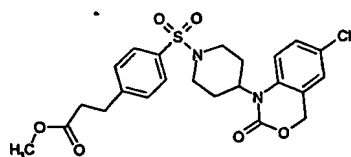
1-[1-(2,4-Dinitro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-6-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



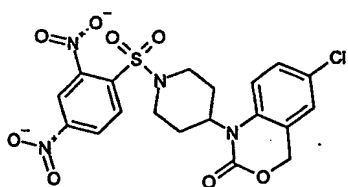
6-Chloro-1-[1-(7-chloro-benzo[1,2,5]oxadiazole-4-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



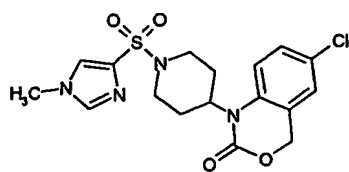
6-Chloro-1-[1-(2-methoxy-4-methyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



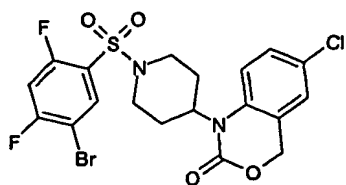
3-{4-[4-(6-Chloro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-yl)-piperidine-1-sulfonyl]-phenyl}-propionic acid methyl ester



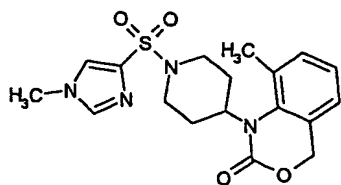
6-Chloro-1-[1-(2,4-dinitro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



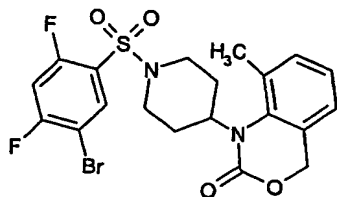
6-Chloro-1-[1-(1-methyl-1H-imidazole-4-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



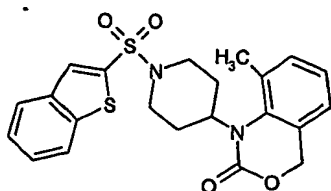
1-[1-(5-Bromo-2,4-difluoro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-6-chloro-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



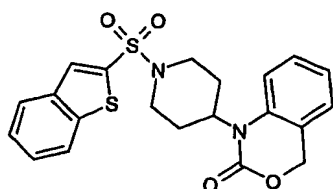
8-Methyl-1-[1-(1-methyl-1H-imidazole-4-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-one



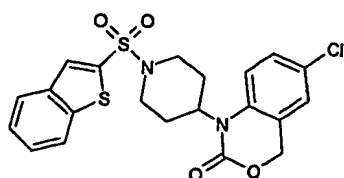
1-[1-(5-Bromo-2,4-difluorobenzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-8-methyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-one



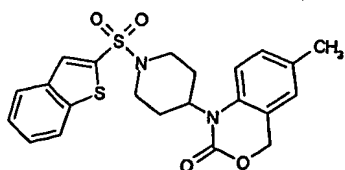
1-[1-(Benzo[b]thiophene-2-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-8-methyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-one



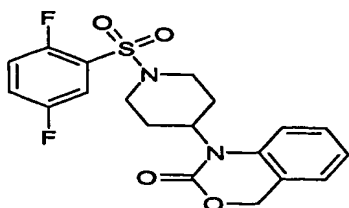
1-[1-(Benzo[b]thiophene-2-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-one



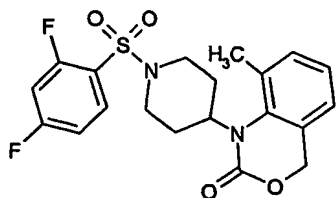
1-[1-(Benzo[b]thiophene-2-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-6-chloro-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-one



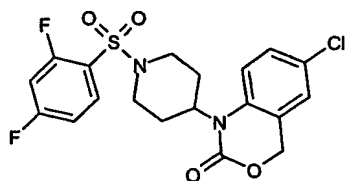
1-[1-(Benzo[b]thiophene-2-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-6-methyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-one



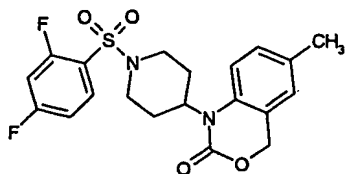
1-[1-(2,5-Difluorobenzenesulfonyl)-
piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-
benzo[d][1,3]oxazin-2-one



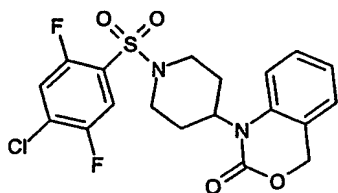
1-[1-(2,5-Difluorobenzenesulfonyl)-
piperidin-4-yl]-8-methyl-1,4-dihydro-
benzo[d][1,3]oxazin-2-one



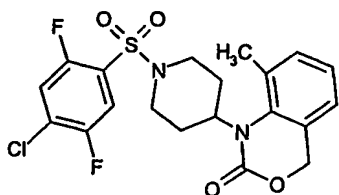
6-Chloro-1-[1-(2,5-difluoro-
benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-
dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



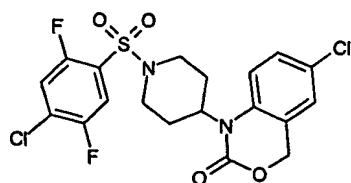
1-[1-(2,5-Difluorobenzenesulfonyl)-
piperidin-4-yl]-6-methyl-1,4-dihydro-
benzo[d][1,3]oxazin-2-one



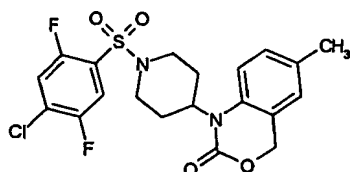
1-[1-(4-Chloro-2,5-difluoro-
benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-
dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



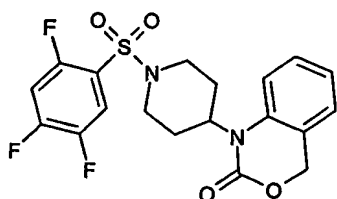
1-[1-(4-Chloro-2,5-difluoro-
benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-8-
methyl-1,4-dihydro-
benzo[d][1,3]oxazin-2-one



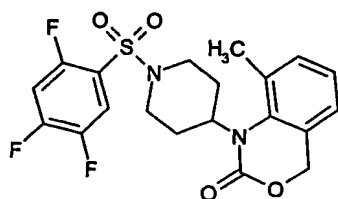
6-Chloro-1-[1-(4-chloro-2,5-difluoro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



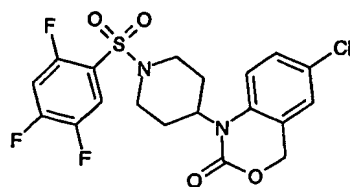
1-[1-(4-Chloro-2,5-difluoro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-6-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



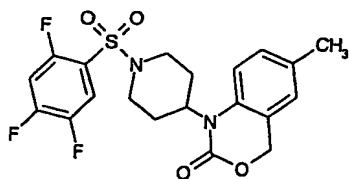
1-[1-(2,4,5-Trifluoro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



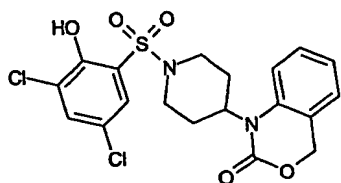
8-Methyl-1-[1-(2,4,5-trifluoro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



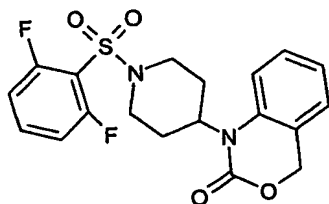
6-Chloro-1-[1-(2,4,5-trifluoro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



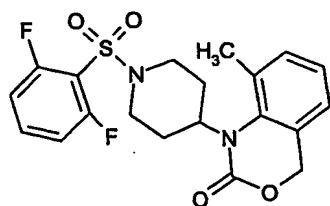
6-Methyl-1-[1-(2,4,5-trifluoro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



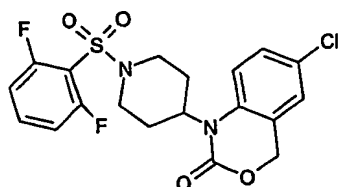
1-[1-(3,5-Dichloro-2-hydroxy-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



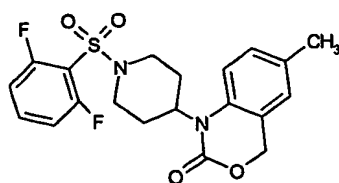
1-[1-(2,6-Difluoro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



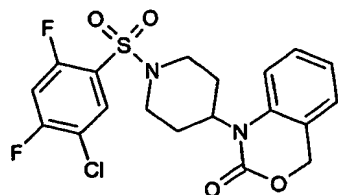
1-[1-(2,6-Difluoro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-8-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



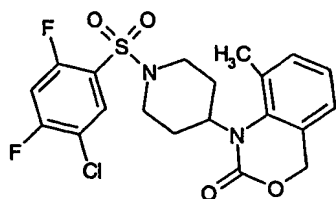
6-Chloro-1-[1-(2,6-difluoro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



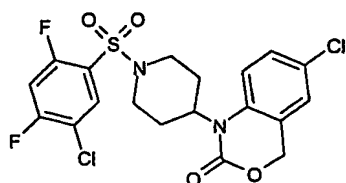
1-[1-(2,6-Difluoro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-6-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



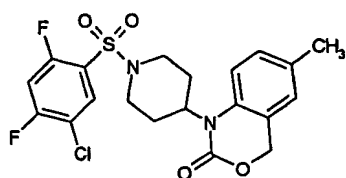
1-[1-(5-Chloro-2,4-difluoro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



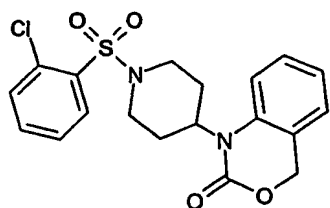
1-[1-(5-Chloro-2,4-difluoro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-8-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



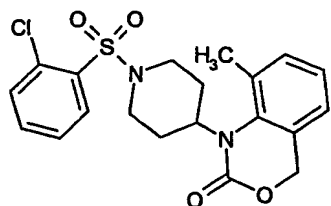
6-Chloro-1-[1-(5-chloro-2,4-difluoro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



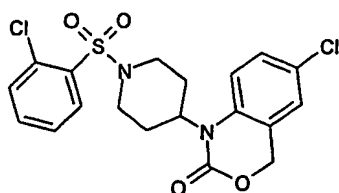
1-[1-(5-Chloro-2,4-difluoro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-6-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



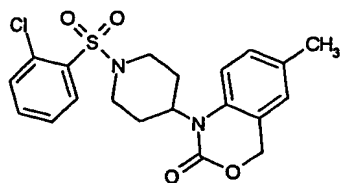
1-[1-(2-Chloro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



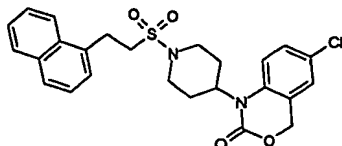
1-[1-(2-Chloro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-8-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



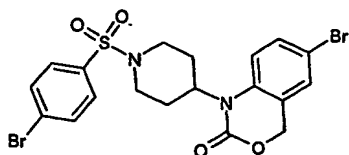
6-Chloro-1-[1-(2-chloro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



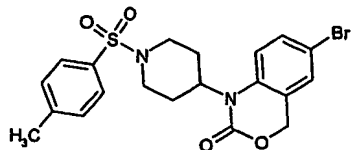
1-[1-(2-Chloro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-6-methyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-one



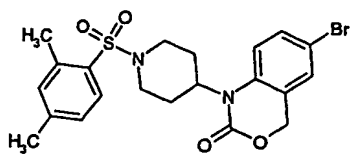
6-Chloro-1-[1-(2-naphthalen-1-ylethanesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-one



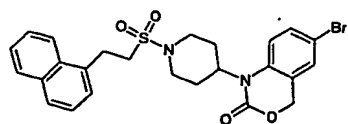
6-Bromo-1-[1-(4-bromobenzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-one



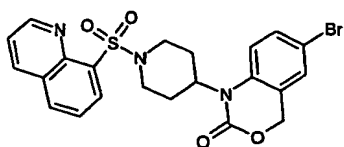
6-Bromo-1-[1-(4-methylphenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-one



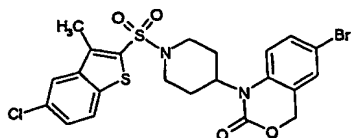
6-Bromo-1-[1-(2,4-dimethylbenzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-one



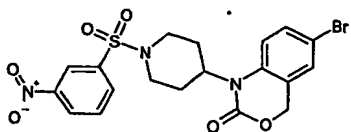
6-Bromo-1-[1-(2-naphthalen-1-ylethanesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-one



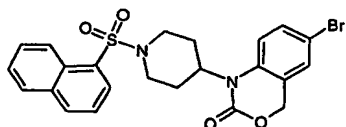
6-Bromo-1-[1-(quinoline-8-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-one



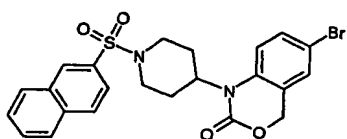
6-Bromo-1-[1-(5-chloro-3-methylbenzo[b]thiophene-2-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-one



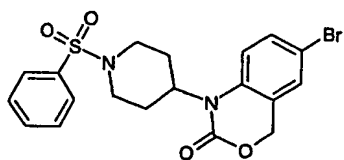
6-Bromo-1-[1-(3-nitrobenzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-one



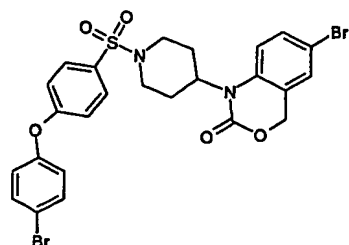
6-Bromo-1-[1-(naphthalene-1-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-one



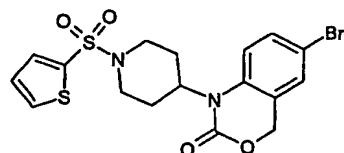
6-Bromo-1-[1-(naphthalene-2-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-one



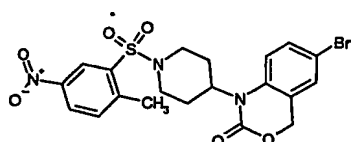
1-(1-Benzenesulfonyl-piperidin-4-yl)-6-bromo-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-one



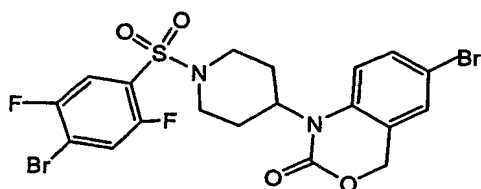
6-Bromo-1-{1-[4-(4-bromophenoxy)benzenesulfonyl]piperidin-4-yl}-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-one



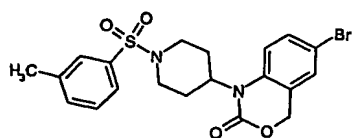
6-Bromo-1-[1-(thiophene-2-sulfonyl)piperidin-4-yl]-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-one



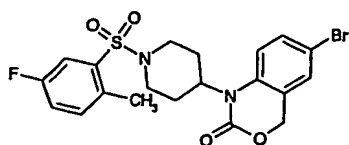
6-Bromo-1-[1-(2-methyl-5-nitrobenzenesulfonyl)piperidin-4-yl]-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-one



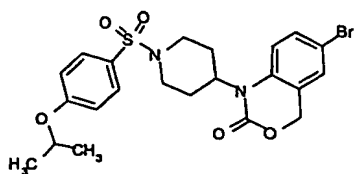
6-Bromo-1-[1-(4-bromo-2,5-difluorobenzenesulfonyl)piperidin-4-yl]-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-one



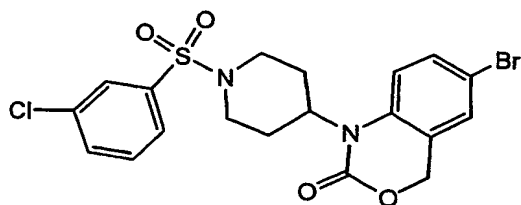
6-Bromo-1-[1-(toluene-3-sulfonyl)piperidin-4-yl]-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-one



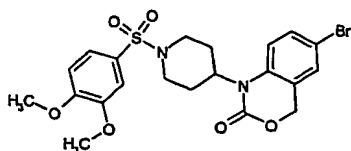
6-Bromo-1-[1-(5-fluoro-2-methylbenzenesulfonyl)piperidin-4-yl]-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-one



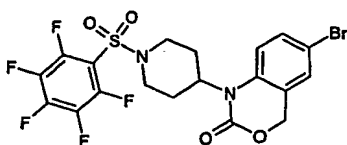
6-Bromo-1-[1-(4-isopropoxybenzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



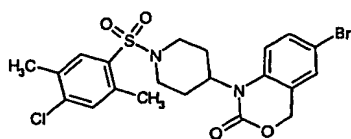
6-Bromo-1-[1-(3-chlorobenzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



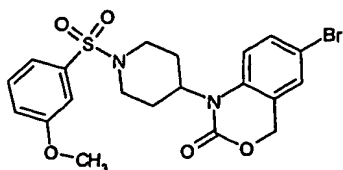
6-Bromo-1-[1-(3,4-dimethoxybenzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



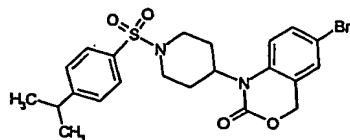
6-Bromo-1-[1-(pentafluorobenzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



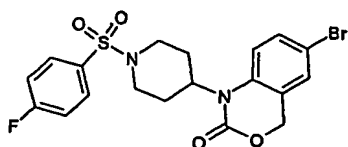
6-Bromo-1-[1-(4-chloro-2,5-dimethylbenzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



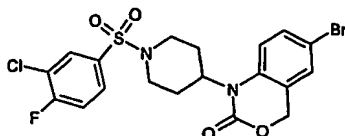
6-Bromo-1-[1-(3-methoxybenzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



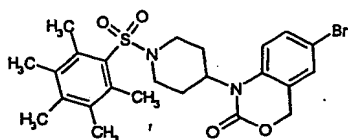
6-Bromo-1-[1-(4-isopropylbenzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



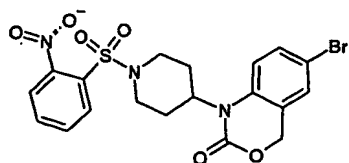
6-Bromo-1-[1-(4-fluorobenzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



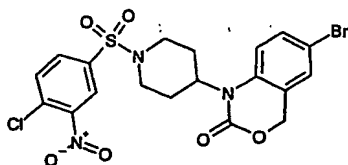
6-Bromo-1-[1-(3-chloro-4-fluorobenzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



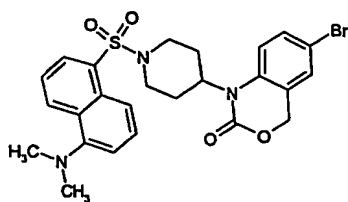
6-Bromo-1-[1-(1-pentamethylbenzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



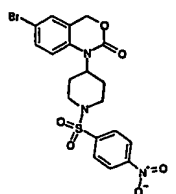
6-Bromo-1-[1-(2-nitrobenzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



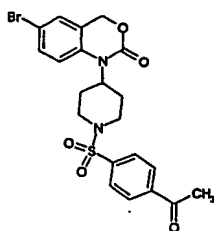
6-Bromo-1-[1-(4-chloro-3-nitrobenzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



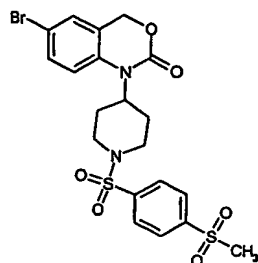
6-Bromo-1-[1-(5-dimethylamino-naphthalene-1-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



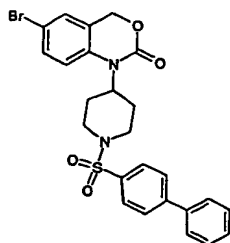
6-Bromo-1-[1-(4-nitro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



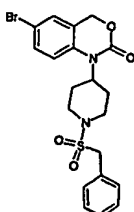
1-[1-(4-Acetyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-6-bromo-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



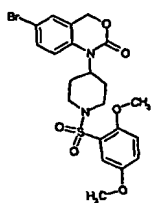
6-Bromo-1-[1-(4-methanesulfonyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



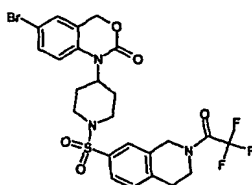
1-[1-(Biphenyl-4-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-6-bromo-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



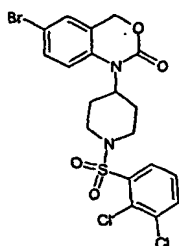
6-Bromo-1-(1-phenylmethanesulfonyl-piperidin-4-yl)-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



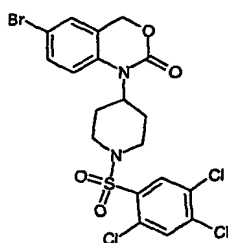
6-Bromo-1-[1-(2,5-dimethoxybenzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



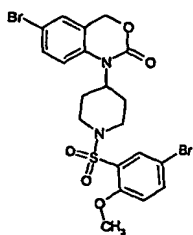
6-Bromo-1-{1-[2-(2,2,2-trifluoroacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-7-sulfonyl]-piperidin-4-yl}-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



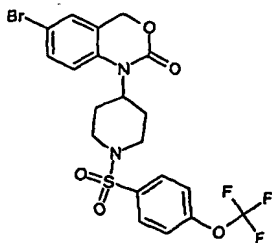
6-Bromo-1-[1-(2,3-dichlorobenzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



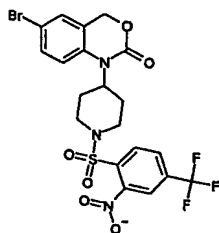
6-Bromo-1-[1-(2,4,5-trichlorobenzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



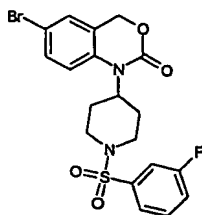
6-Bromo-1-[1-(5-bromo-2-methoxybenzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



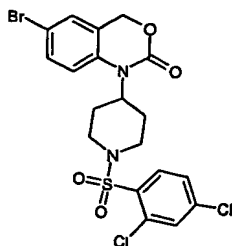
6-Bromo-1-[1-(4-trifluoromethoxybenzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



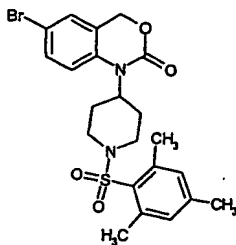
6-Bromo-1-[1-(2-nitro-4-trifluoromethyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



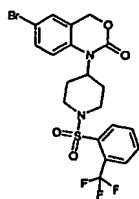
6-Bromo-1-[1-(3-fluoro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



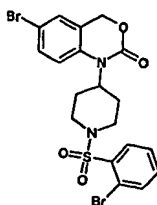
6-Bromo-1-[1-(2,4-dichloro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



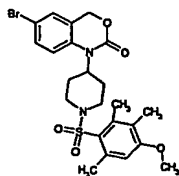
6-Bromo-1-[1-(2,4,6-trimethyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



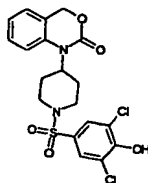
6-Bromo-1-[1-(2-trifluoromethyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



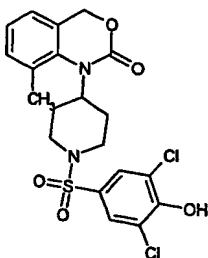
6-Bromo-1-[1-(2-bromo-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



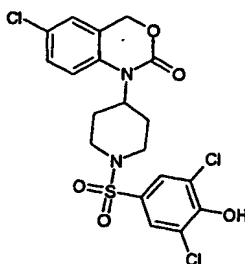
6-Bromo-1-[1-(4-methoxy-2,3,6-trimethyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



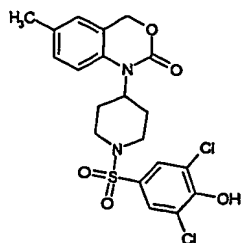
1-[1-(3,5-Dichloro-4-hydroxy-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



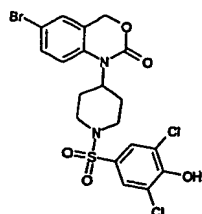
1-[1-(3,5-Dichloro-4-hydroxy-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-8-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



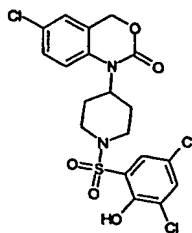
6-Chloro-1-[1-(3,5-dichloro-4-hydroxy-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



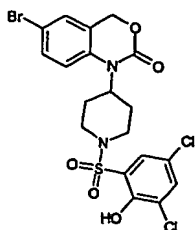
1-[1-(3,5-Dichloro-4-hydroxy-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-6-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



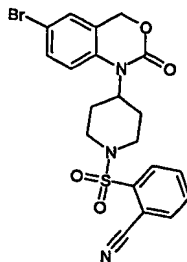
6-Bromo-1-[1-(3,5-dichloro-4-hydroxy-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



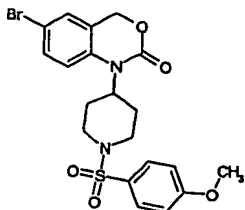
6-Chloro-1-[1-(3,5-dichloro-2-hydroxy-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



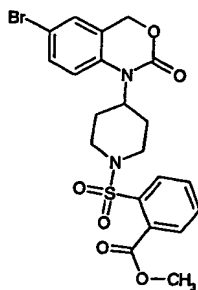
6-Bromo-1-[1-(3,5-dichloro-2-hydroxy-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



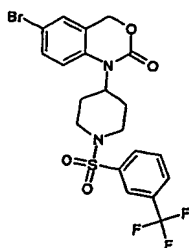
2-[4-(6-Bromo-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-yl)-piperidine-1-sulfonyl]-benzonitrile



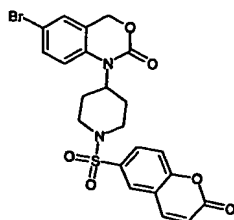
6-Bromo-1-[1-(4-methoxy-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



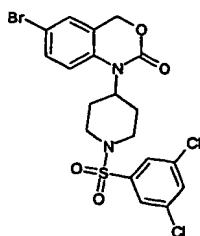
2-[4-(6-Bromo-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-yl)-piperidine-1-sulfonyl]-benzoic acid methyl ester



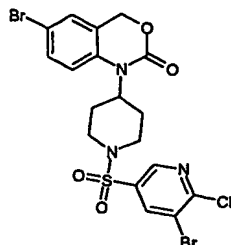
6-Bromo-1-[1-(2-oxo-2H-chromene-6-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



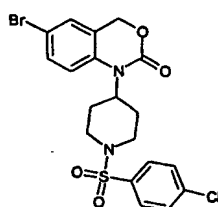
6-Bromo-1-[1-(3,5-dichloro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



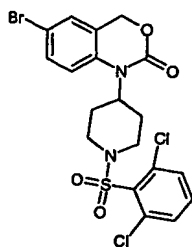
6-Bromo-1-[1-(2,5-dichloro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



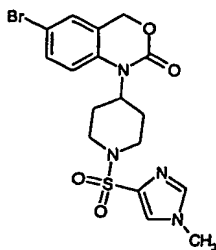
6-Bromo-1-[1-(5-bromo-6-chloro-pyridine-3-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



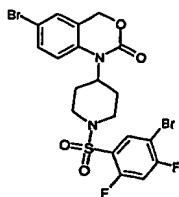
6-Bromo-1-[1-(4-chloro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



6-Bromo-1-[1-(2,6-dichloro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one

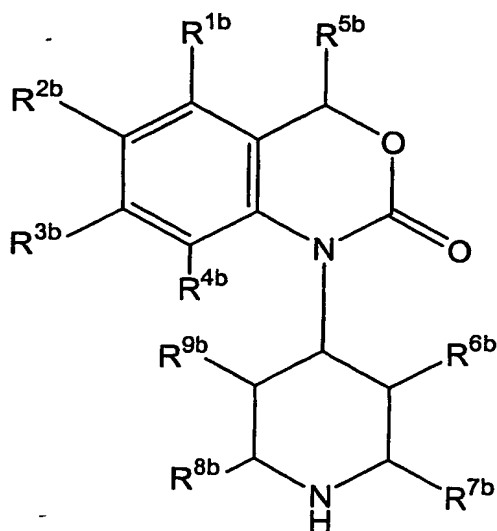


6-Bromo-1-[1-(1-methyl-1H-imidazole-4-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one



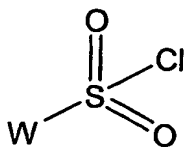
6-Bromo-1-[1-(5-bromo-2,4-difluorobenzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one

Los compuestos sulfonamídicos derivados de benzoxazinona de fórmula general (Ib), en los cuales R^{1b} - R^{9b} y W^b tienen la significación indicada anteriormente, pueden ser preparados preferiblemente de forma que la reacción de al menos un compuesto piperidínico de fórmula general (IIb) y/o una de sus sales correspondientes, preferiblemente un clorhidrato,



(IIb)

en la cual R^{1b} a R^{9b} tienen la significación indicada anteriormente, con al menos un compuesto de fórmula general (IIIb),



(IIIb)

en la cual W^b tiene la significación indicada anteriormente, en un medio de reacción adecuado, opcionalmente en presencia de al menos una base y/o al menos un agente auxiliar, para dar un compuesto de fórmula general (Ib).

Los medios de reacción adecuados son por ejemplo disolventes orgánicos, entre los que se incluyen éteres, preferiblemente dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano, dimetil glicol éter, o alcoholes, por ejemplo metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, tert-butanol, o hidrocarburos preferiblemente benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano, éter de petróleo o hidrocarburos halogenados, por ejemplo diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, dicloroetileno, tricloroetileno, clorobenceno o/y otros disolventes, preferiblemente acetato de etilo-, trietilamina, piridina, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, hexametilfosforamida, acetonitrilo, acetona o nitrometano. También pueden utilizarse mezclas de los disolventes mencionados

Las bases que pueden utilizarse para el proceso, de acuerdo con la presente invención, son en general bases orgánicas o inorgánicas, preferiblemente hidróxidos de metales alcalinos, por ejemplo hidróxido sódico o hidróxido potásico, o de otros metales como el hidróxido de bario o diferentes carbonatos, preferiblemente carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de calcio, o hidrogenocarbonatos preferiblemente hidrogeno carbonato potásico, hidrogeno carbonato sódico o alcóxidos, por ejemplo metóxido sódico, metóxido potásico, etóxido sódico, o tert-butoxido potásico, o aminas orgánicas, preferiblemente trietilamina, diisopropiletilamina o heterociclos, por ejemplo 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, piridina, diamino piridina, dimetilaminopiridina, metilpiperidina o morfolina. También pueden utilizarse mezclas de las bases mencionadas.

Durante las reacciones sintéticas descritas anteriormente o durante la preparación de los compuestos de fórmulas generales (IIb) o (IIIb), puede ser

necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o los reactivos. Esto puede realizarse utilizando grupos protectores convencionales como los descritos en la literatura [*Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J. F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & sons, 1991]. Esta descripción bibliográfica se incorpora aquí como referencia y forma parte la divulgación. Los grupos protectores también pueden eliminarse convenientemente con medios bien conocidos en el estado de la técnica.

- Los compuestos de fórmulas generales (IIb) y (IIIb) están disponibles comercialmente o pueden producirse con métodos conocidos en el estado de la técnica. La reacción de compuestos de fórmulas generales (IIb) y (IIIb) para obtener compuestos sulfonamídicos derivados de benzoxazinona de fórmula general (Ib) también puede conseguirse con métodos convencionales en el estado de la técnica.

Las benzoxazinonas sustituidas de fórmula general (IIb) donde R^{5b} representa H, han sido sintetizadas preferentemente a partir de los ácidos antranílicos sustituidos o sus ésteres por reducción a los correspondientes alcoholes benzílicos (ver Esquema 1, Método A). Por aminación reductora con la 1-Boc-4-piperidona ,se introduce la Boc-piperidina. La formación del anillo de benzoxazinona se produce por ciclación con trifosgeno, un tratamiento en medio ácido permite la desprotección de la piperidina, según método descrito P.D.Williams et al. , *J.Med.Chem.*, 1995, 38, 4634 y posteriormente I.M.Bell et al., *J.Med.Chem.*, 1998 ,41 ,2146 , que se incorporan aquí como referencias y forman parte de su divulgación. Estas benzoxazinonas sustituidas (IIb) nos permiten obtener los compuestos de fórmula general (Ib). por reacción de un cloruro de ácido sulfónico sustituido de fórmula general (IIIb).

- Por reducción de las cetonas correspondientes via métodos convencionales conocidos en el estado de la técnica , por ejemplo por reducción con borohidruro sódico (ver esquema 1, método B, $R^{5b} = Z$) pueden obtenerse

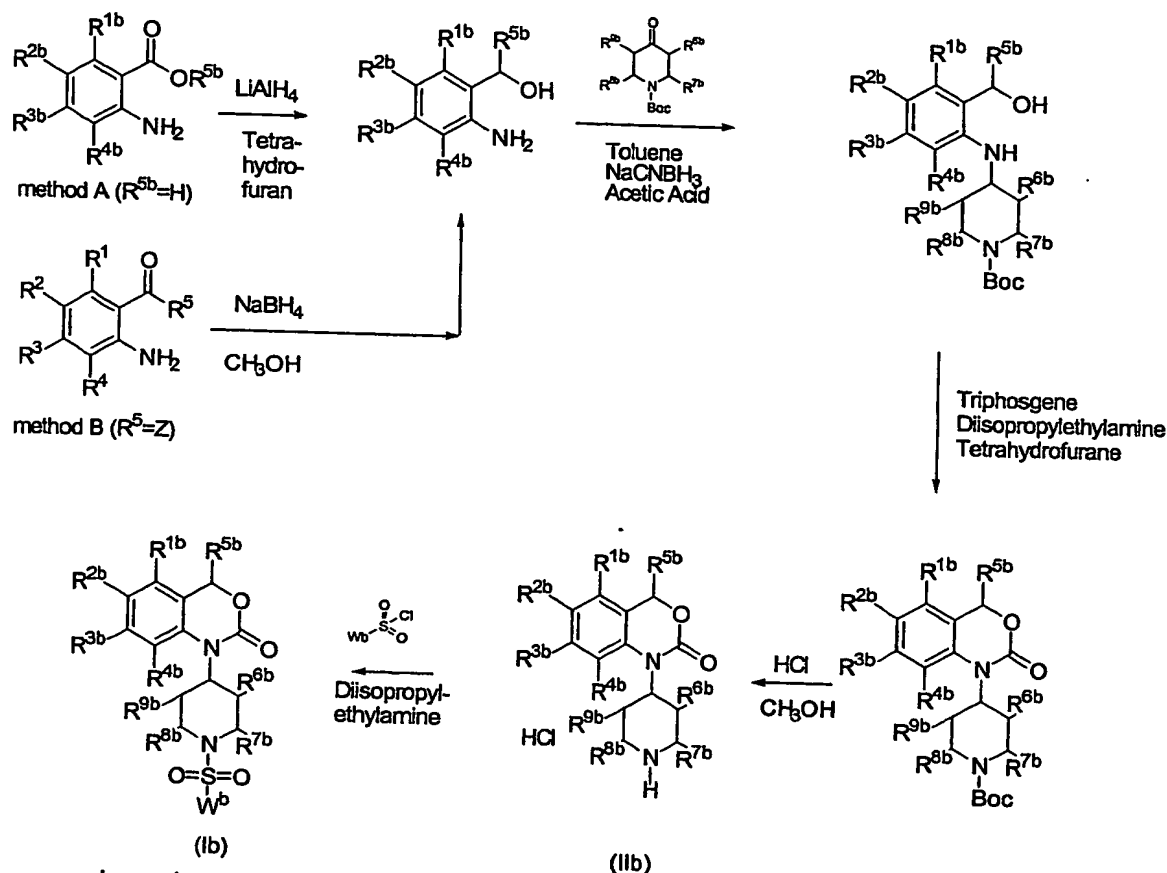
compuestos sulfonamídicos derivados de benzoxazinona de fórmula general (Ib), donde R^{5b} representa un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono sustituido, opcionalmente puede
5 contener como mínimo un heteroátomo formando parte de un anillo cicloalifático opcionalmente al menos mono sustituido (designado por Z en el método B).

Los respectivos reactivos usados en dicho proceso para la preparación de compuestos sulfonamídicos derivados de benzoxazinona de fórmula general
10 (Ib) están disponibles comercialmente o pueden obtenerse por métodos conocidos en estado de la técnica.

Esquema 1:

15

20



Las sales de compuestos sulfonamídicos derivados de benzoxazinona de fórmula general (Ib), pueden se preparados preferiblemente de forma que al menos un compuesto de fórmula general (Ib) que tenga al menos un grupo básico se hace reaccionar con un ácido orgánico y/o mineral, preferiblemente en presencia de un medio de reacción adecuado. Medios de reacción adecuados son, por ejemplo, los facilitados anteriormente. Ácidos minerales adecuados son por ejemplo los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico y nítrico; ácidos orgánicos adecuados son por ejemplo los ácidos cítrico, maleico, fumárico, tartárico o sus derivados, ácido *p*-toluensulfónico, ácido metansulfónico o ácido canforsulfónico.

Las sales de compuestos sulfonamídicos derivados de benzoxazinona de fórmula general (Ib), pueden prepararse preferiblemente de forma que al menos un compuesto de fórmula general (Ib) que tenga al menos un grupo ácido se hace reaccionar con una o más bases adecuadas, preferiblemente en presencia de un medio de reacción adecuado. Bases adecuadas son por ejemplo hidróxidos, carbonatos, hidrógeno carbonatos o alcóxidos, que incluyen cationes adecuados, derivados por ejemplo de metales alcalinos, metales alcalinoterreos o cationes orgánicos, por ejemplo $[NH_nR_{4-n}]^+$, en las cuales n es 0, 1, 2, 3 o 4 y R representa un radical alquilo C_{1-4} ramificado o lineal. Medios de reacción adecuados son, por ejemplo, los indicados anteriormente.

Los solvatos, preferiblemente hidratos, de los compuestos sulfonamídicos derivados de benzoxazinona de fórmula general (Ib), o las sales correspondientes, también pueden ser obtenidos por métodos convencionales conocidos en el estado de la técnica.

Si los compuestos derivados de benzoxazinona de fórmula general (Ib) se obtienen en forma de mezcla de estereoisómeros, particularmente enantiómeros o diastereómeros, dichas mezclas pueden separarse mediante métodos convencionales conocidos en el arte de la técnica, por ejemplo métodos cromatográficos o cristalización con agentes quirales.

La purificación y el aislamiento de los compuestos sulfonamídicos derivados de benzoxazinona de fórmula general (Ib) o su estereoisómero correspondiente, o sal, o solvato respectivamente, si es necesario, pueden realizarse mediante métodos convencionales conocidos en el estado de la técnica, por ejemplo métodos cromatográficos o recristalización.

Si uno o más de los residuos R^{1c} , R^{3c} , R^{4c} y R^{5c} representan un radical alquilo, que es sustituido por uno o más sustituyentes, a menos que se defina lo contrario, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxilo, flúor, cloro, bromo y trifluorometil.

5

Si R^{1c} representa un radical fenilo o un radical bencilo, que es sustituido por uno o más sustituyentes, a menos que se defina lo contrario, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxilo, flúor, cloro, bromo, alquilo C_1 - C_4 lineal o ramificado, alcoxi C_1 - C_4 lineal o ramificado, perfluoroalquilo C_1 - C_4 lineal o ramificado o perfluoroalcoxi C_1 - C_4 lineal o ramificado.

10

Si R^{2c} representa un radical cicloalifático saturado o insaturado, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, el cual es sustituido por uno o más sustituyentes y/o si comprende un sistema anular cicloalifático mono- o bicíclico saturado o insaturado, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, el cual es sustituido por uno o más sustituyentes, a menos que se defina lo contrario, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxilo, flúor, cloro, bromo, alquilo C_1 - C_4 lineal o ramificado, alcoxi C_1 - C_4 lineal o ramificado, perfluoroalquilo C_1 - C_4 lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C_1 - C_4 lineal o ramificado y bencilo, preferiblemente del grupo consistente en alquilo C_1 - C_4 lineal o ramificado y bencilo. Los heteroátomos del radical cicloalifático y/o del sistema anular cicloalifático mono- o bicíclico pueden, independientemente unos de otros, seleccionarse preferiblemente del grupo consistente en nitrógeno, sulfuro y oxígeno, más preferiblemente nitrógeno como heteroátomo.

15

20

25

Si R^{4c} y R^{5c} junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado, que puede contener al menos un heteroátomo más como miembro de anillo, el cual es sustituido por uno o más sustituyentes y/o condensado con un sistema anular cicloalifático mono o bicíclico saturado o no saturado, que puede contener al menos un heteroátomo como miembro de anillo, el cual es sustituido por uno o más sustituyentes, a menos que se defina lo contrario, cada uno

30

de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxí, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₄ lineal o ramificado, perfluoroalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C₁-C₄ lineal o ramificado y bencilo, preferiblemente del grupo consistente en alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado y bencilo. Si el anillo heterocíclico contiene uno o más heteroátomos adicionales y/o si uno o ambos anillos mono o bicíclicos contienen uno o más heteroátomos, estos heteroátomos pueden, independientemente unos de otros, seleccionarse preferiblemente del grupo consistente en nitrógeno, sulfuro y oxígeno, más preferiblemente nitrógeno como heteroátomo.

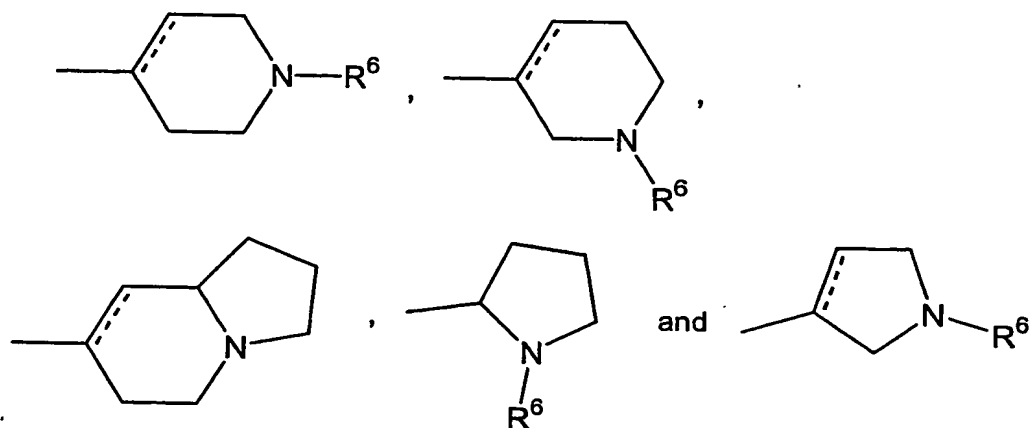
Si A^c representa un sistema de anillo aromático mono o policíclico, que es sustituido por uno o más sustituyentes, y que puede enlazarse vía un grupo alquileo, alquenileno o alquinileno opcionalmente al menos monosustituido y/o puede contener al menos un heteroátomo como miembro de anillo, a menos que se defina lo contrario, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxí, halógeno, alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₄ lineal o ramificado, perfluoroalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C₁-C₄ lineal o ramificado, radical fenilo opcionalmente al menos monosustituido y heteroarilo de 5 o 6 miembros, preferiblemente del grupo consistente en halógeno, alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, fenilo opcionalmente al menos monosustituido y heteroarilo de 5 o 6 miembros, más preferiblemente del grupo consistente en flúor, cloro, alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, radical fenilo opcionalmente al menos monosustituido y heteroarilo de 5 o 6 miembros. Si uno o más de los anillos del sistema de anillo aromático mono o policíclico contiene uno o más heteroátomos, estos heteroátomos – como los heteroátomos del radical heteroarilo de 5 o 6 miembros antes mencionado – pueden seleccionarse preferiblemente del grupo consistente en nitrógeno, sulfuro y oxígeno. Si el radical fenilo antes mencionado es él mismo sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₄ lineal o ramificado, alquiltio C₁-C₄ lineal o ramificado, una mitad trifluorometil, una mitad ciano y una mitad NR^{8c}R^{9c}, en la

cual R^{8c} y R^{9c} , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o alquilo C_1 - C_4 lineal o ramificado.

Si el grupo alquileo, alquenileno o alquinileno antes mencionado es sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxilo, halógeno, alquilo C_1 - C_4 lineal o ramificado, alcoxi C_1 - C_4 lineal o ramificado, perfluoroalquilo C_1 - C_4 lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C_1 - C_4 lineal o ramificado o un radical fenilo opcionalmente al menos monosustituido. Si dicho radical fenilo es él mismo sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en flúor, cloro, bromo, alquilo C_1 - C_4 lineal o ramificado, alcoxi C_1 - C_4 lineal o ramificado, alquiltio C_1 - C_4 lineal o ramificado, una mitad trifluorometil, una mitad ciano y una mitad $NR^{8c}R^{9c}$, en la cual R^{8c} y R^{9c} , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o alquilo C_1 - C_4 lineal o ramificado.

Son preferiblemente utilizados derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ic), en la cual R^{1c} representa hidrógeno, un radical alquilo C_1 - C_4 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical fenilo opcionalmente al menos monosustituido o un radical bencilo opcionalmente al menos monosustituido, preferiblemente hidrógeno, un radical alquilo C_1 - C_4 lineal o ramificado o un radical bencilo, más preferiblemente hidrógeno, y R^{2c} a R^{5c} , A^c y nc se definen como anteriormente.

También se prefiere el uso de derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ic), en la cual R^{2c} representa una mitad $-NR^{4c}R^{5c}$ o un radical cicloalifático de 5 o 6 miembros saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, el cual puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, en el cual el (los) anillo(s) es/son de 5 o 6 miembros, preferiblemente una mitad $-NR^{4c}R^{5c}$ o una mitad seleccionada del grupo



en la cual, si está presente, la línea de puntos representa un enlace químico
 opcional y R^6 representa hidrógeno, un radical alquilo C_1 - C_4 lineal o ramificado o un
 radical bencilo, preferiblemente hidrógeno o un radical alquilo C_1 - C_2 , y R^{1c} , R^{3c} - R^{5c} ,
 A^c y nc se definen como anteriormente.

También se prefiere el uso de derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ic), en
 la cual R^{3c} representa hidrógeno o un radical alquilo C_1 - C_4 lineal o ramificado,
 opcionalmente al menos monosustituido, preferiblemente hidrógeno o un radical
 alquilo C_1 - C_4 lineal o ramificado, más preferiblemente hidrógeno o un radical alquilo
 C_1 - C_2 y R^{1c} , R^{2c} , R^{4c} , R^{5c} , A^c y nc se definen como anteriormente.

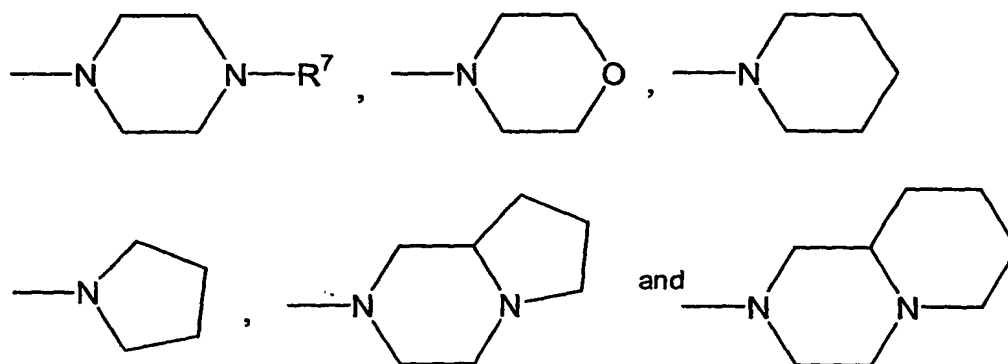
Además, también se prefiere el uso de derivados de sulfonamidas de fórmula
 general (Ic), en la cual R^{4c} y R^{5c} , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un
 radical alquilo C_1 - C_4 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, o

R^{4c} y R^{5c} junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 5
 o 6 miembros, saturado o no saturado, opcionalmente al menos monosustituido, que
 puede contener al menos un heteroátomo más como miembro del anillo y/o puede
 condensarse con un sistema anular cicloalifático mono o bicíclico saturado o
 insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener
 opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, en el cual el (los)

anillo(s) es/son de 5, 6 o 7 miembros y R^{1c} , R^{2c} , R^{3c} , A^c y nc se definen como anteriormente.

Particularmente preferido es el uso de derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ic), en la cual R^{4c} y R^{5c} , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un radical alquilo C_1 - C_4 lineal o ramificado, preferiblemente un radical alquilo C_1 - C_4 lineal o ramificado, o

R^{4c} y R^{5c} junto con el átomo puente de nitrógeno forman una mitad seleccionada del

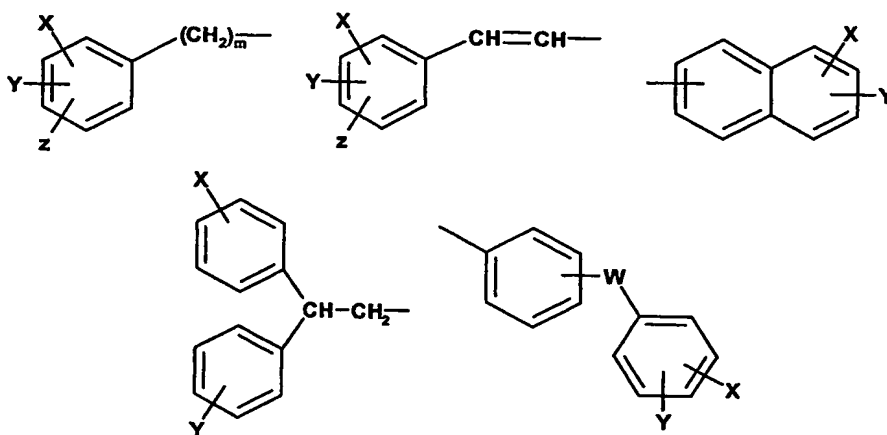


grupo consistente en

en la cual R^7 representa hidrógeno, un radical alquilo C_1 - C_4 lineal o ramificado o un radical bencilo, preferiblemente hidrógeno, o un radical alquilo C_1 - C_2 , y R^{1c} - R^{3c} , A^c y nc se definen como anteriormente.

Además, se prefiere el uso de derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ic) en la cual A^c representa un sistema de anillo aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, en el cual el (los) anillo(s) tiene(n) 5 o 6 miembros, que puede(n) enlazarse vía un grupo alquilenos C_1 - C_4 opcionalmente al menos monosustituido, un grupo alquenileno C_2 - C_4 opcionalmente al menos monosustituido o un grupo alquinileno C_2 - C_4 opcionalmente al menos monosustituido y/o puede(n) contener al menos un heteroátomo como miembro de anillo, preferiblemente un sistema de anillo aromático mono o policíclico opcionalmente al

menos monosustituido, en el cual el (los) anillo(s) tiene(n) 5 o 6 miembros y en el cual uno o más de los anillos contiene(n) al menos un heteroátomo, o una mitad seleccionada del grupo consistente en



en el cual X, Y, Z son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₄ lineal o ramificado, alquiltio C₁-C₄ lineal o ramificado, una mitad trifluorometil, una mitad ciano y una mitad NR⁸R⁹, en la cual R⁸ y R⁹, idénticos o diferentes, representan hidrógeno o alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado.

W representa un enlace químico único entre los dos anillos, un grupo CH₂, O, S o una mitad NR¹⁰, en la cual R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado y

m es 0, 1, 2, 3 o 4

y R^{1c}-R^{5c} se definen como anteriormente.

El más preferido es el uso de uno o más derivados de sulfonamidas seleccionados del grupo consistente en:

- [1] N-[3-(2-dietilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida.
- 5 [2] N-[3-(2-dietilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]naftaleno-1-sulfonamida.
- [3] Hidrocloruro de N-[3-(2-dietilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]naftaleno-1-sulfonamida.
- [4] N-[3-(2-dietilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-3,5-diclorobencenosulfonamida.
- 10 [5] N-[3-(2-dietilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-4-fenilbencenosulfonamida.
- [6] N-[3-(2-dietilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-5-clorotiofeno-2-sulfonamida.
- [7] N-[3-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida.
- 15 [8] N-[3-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]naftaleno-1-sulfonamida.
- [9] N-[3-(2-dimetilamino-etil)-1*H*-indol-5-il]-6-cloroimidazo[2,1-*b*]tiazol-5-sulfonamida.
- 20 [10] N-[3-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il]-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida.
- [11] Hidrocloruro de N-[3-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il]-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida.
- 25

[12] N-[3-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il]naftaleno-1-sulfonamida.

[13] Hidrocloruro de N-[3-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il]naftaleno-1-sulfonamida.

[14] N-[3-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il]-5-clorotiofeno-2-sulfonamida.

[15] N-[3-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il]-4-fenilbencenosulfonamida.

[16] N-[3-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il]quinolina-8-sulfonamida.

[17] N-[3-(2-dietilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]naftaleno-2-sulfonamida.

[18] N-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-5-il]naftaleno-1-sulfonamida.

[19] N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)metil-1*H*-indol-5-il]-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida.

[20] N-[3-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-5-(2-piridil)tiofeno-2-sulfonamida.

[21] N-[3-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-2,1,3- benzotiadiazol-4-sulfonamida.

[22] N-[3-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]quinolina-8-sulfonamida.

[23] N-[3-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-5-cloronaftaleno-2-sulfonamida.

5 [24] N-[3-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-4-fenoxibencenosulfonamida.

[25] N-[3-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-4-fenilbencenosulfonamida.

[26] N-[3-(2-dietilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-N-etil-naftaleno-2-sulfonamida.

10

[27] N-{3-[2-(morfolin-4-il)etil]-1*H*-indol-5-il]-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida.

[28] N-{3-[2-(morfolin-4-il)etil]-1*H*-indol-5-il}naftaleno-1-sulfonamida.

15

[29] N-[3-(2-dietilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]naftaleno-2-sulfonamida.

[30] N-[3-dimetilaminometil-1*H*-indol-5-il]-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida.

20

[31] N-[3-(2-dipropilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]naftaleno-1-sulfonamida.

[32] N-[3-(2-dipropilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida.

[33] N-[3-(2-dibutilaminoetil)-1H-indol-5-il]-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida.

5 [34] N-[3-(2-dibutilaminoetil)-1H-indol-5-il]naftaleno-1-sulfonamida.

[35] N-[3-(2-dietilaminoetil)-1H-indol-5-il]-5-cloronaftaleno-1-sulfonamida.

[36] N-[3-(2-dietilaminoetil)-1H-indol-5-il]-trans- β -estirenosulfonamida.

10

[37] N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)metil-1H-indol-5-il]-trans- β -estirenosulfonamida.

[38] N-[3-(octahidroindolizin-7-il)-1H-indol-5-il]-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida.

15

[39] N-[3-(2-dietilaminoetil)-1H-indol-5-il]-6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida.

[40] N-{3-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-indol-5-il}naftaleno-2-sulfonamida.

20 [41] N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)metil-1H-indol-5-il]- α -toluenosulfonamida.

[42] N-[3-(3-dietilaminopropil)-1H-indol-5-il]naftaleno-2-sulfonamida.

[43] N-[3-(3-dietilaminopropil)-1H-indol-5-il]-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida.

5

[44] N-{3-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-indol-5-il}-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida.

[45] N-{3-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-indol-5-il}naftaleno-1-sulfonamida.

[46] N-{3-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-indol-5-il}naftaleno-2-sulfonamida.

10

[47] N-[3-(2-dipropilaminoetil)-1H-indol-5-il]naftaleno-2-sulfonamida.

[48] N-[3-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-5-cloronaftaleno-1-sulfonamida.

15

[49] N-[3-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]naftaleno-2-sulfonamida.

[50] N-{3-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-indol-5-il}quinolina-8-sulfonamida.

[51] N-{3-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-indol-5-il}-4-fenilbencenosulfonamida.

20

[52] N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1H-indol-5-il]naftaleno-2-sulfonamida.

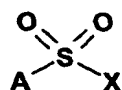
[53] N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1H-indol-5-il]-5-cloronaftaleno-1-sulfonamida.

Los derivados de fórmula general (Ic), en la cual R^{1c} , R^{2c} , R^{3c} , nc y A^c tienen la significación indicada anteriormente, pueden prepararse preferiblemente según los métodos siguientes, en los cuales R^1 , R^2 , R^3 , n y A representan R^{1c} , R^{2c} , R^{3c} , nc y A^c .

8
2
10
9
7

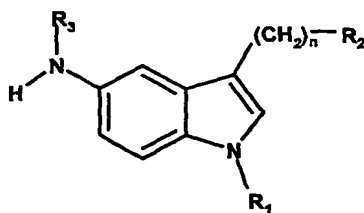
MÉTODO A

Al menos un compuesto de fórmula general (IIc),



(IIc)

en la cual A tiene la significación mencionada anteriormente en la fórmula general (Ic) y X es un grupo saliente aceptable, preferiblemente un átomo de halógeno, más preferiblemente cloro; reacciona con al menos un 5-aminoindol sustituido de fórmula general (IIIc)



(IIIc)

en la cual R_1 , R_2 , R_3 y n tienen la significación mencionada anteriormente, o uno de sus derivados adecuadamente protegido, y, en su caso, se eliminan los grupos protectores para obtener el derivado de sulfonamidas de fórmula (Ic) correspondiente, que puede purificarse y/o aislarse mediante métodos convencionales conocidos en el arte de la técnica.

La reacción entre los compuestos de fórmula general (IIc) y (IIIc) suele llevarse a cabo en presencia de un medio de reacción orgánico tal como un éter dialquílico, en particular éter dietílico, o un éter cíclico, en particular tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo orgánico halogenado, en particular

cloruro de metileno o cloroformo, un alcohol, en particular metanol o etanol, un disolvente dipolar aprótico, en particular acetonitrilo, piridina o dimetilformamida, o cualquier otro medio de reacción adecuado. Naturalmente, también pueden utilizarse mezclas de al menos dos de las clases de compuestos mencionadas o de al menos dos compuestos de una clase.

La reacción se efectúa preferentemente en presencia de una base adecuada, por ej. una base inorgánica como los hidróxidos y carbonatos de metales alcalinos o bien en presencia de una base orgánica, en particular trietilamina o piridina.

Las temperaturas de reacción más adecuadas varían entre 0°C y la temperatura ambiente, es decir, aproximadamente 25 °C, y el tiempo de reacción está comprendido preferiblemente entre 5 minutos y 24 horas.

El derivado de sulfonamida de fórmula general (Ic) resultante puede ser purificado y/o aislado de acuerdo con métodos convencionales conocidos en el arte de la técnica.

Preferiblemente, los derivados de sulfonamida de fórmula general (Ic) pueden aislarse evaporando el medio de reacción, añadiendo agua y en su caso ajustando el pH para que se obtenga como un sólido que pueda aislarse por filtración; o bien puede extraerse con un disolvente inmiscible en agua como el cloroformo y purificarse por cromatografía o recristalización de un disolvente adecuado.

Los compuestos de fórmula general (IIc) son asequibles comercialmente o pueden ser preparados según métodos estándar conocidos en el arte de la técnica, por ej. por métodos análogos a los descritos en la bibliografía [E.E. Gilbert, *Synthesis*, 1969, 1, 3]. Los compuestos de fórmula general (IIIc) pueden también ser preparados según métodos estándar conocidos en el arte de la técnica, por ej. métodos análogos a los descritos en la bibliografía [J.E.

Macor, R. Post y K. Ryan, *Synt Comm.*, **1993**, 23, 1, 65-72.; J. Guillaume, C. Dumont, J. Laurent y N. Nédélec, *Eur. J. Med. Chem.*, **1987**, 22, 33-43; M.L. Saccarello, R. Stradi, *Synthesis*, **1979**, 727]. Las descripciones bibliográficas respectivas se incorporan por referencia y forman parte de la revelación.

5

MÉTODO B

Los derivados de sulfonamida de fórmula general (Ic), en la cual R^1 , R^2 , n y A tienen la significación indicada anteriormente y R^3 representa un radical alquilo C_1 - C_4 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, también pueden prepararse por alquilación de un derivado de sulfonamida de fórmula general (Ic), en la cual R^1 , R^2 , n y A tienen la significación indicada anteriormente y R^3 representa un átomo de hidrógeno, con un halogenuro de alquilo o un sulfato de dialquilo.

15

La reacción de alquilación se efectúa preferentemente en presencia de una base adecuada tal como los hidróxidos y/o carbonatos de metales alcalinos, hidruros metálicos, alcóxidos tales como metóxido sódico o terbutóxido potásico, compuestos organometálicos tales como butillitio o terbutillitio, en presencia de un medio de reacción orgánico tal como un éter dialquílico, en particular éter dietílico, o un éter cíclico, en particular tetrahydrofurano o dioxano, un hidrocarburo, en particular tolueno, un alcohol, en particular metanol o etanol, un disolvente dipolar aprótico, en particular acetonitrilo, piridina o dimetilformamida, o cualquier otro medio de reacción adecuado.

25

Naturalmente, también pueden utilizarse mezclas de al menos dos de las clases de compuestos mencionadas o de al menos dos compuestos de una clase.

30

Las temperaturas de reacción más adecuadas varían entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción, y los tiempos de reacción están comprendidos preferiblemente entre 1 y 24 horas.

El derivado de sulfonamida resultante de fórmula general (Ic) puede ser aislado preferiblemente por filtración, concentrando el filtrado a presión reducida, añadiendo agua y en su caso ajustando el pH para que se obtenga como un sólido que pueda aislarse por filtración; o bien puede extraerse con un disolvente inmiscible en agua como el cloroformo y purificarse por cromatografía o recristalización de un disolvente adecuado.

MÉTODO C

Por condensación de un compuesto de fórmula general (Ic) en la cual R_1 , R_3 , y A tienen la significación indicada anteriormente, $n=0$ y R_2 representa un átomo de hidrógeno, con una 4-piperidona convenientemente sustituida se obtiene el correspondiente compuesto de fórmula general (Ic) en la cual R_1 , R_3 , y A tienen la significación indicada anteriormente, $n=0$ y R_2 representa un radical 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il convenientemente sustituido.

La reacción puede efectuarse tanto en medio ácido como básico, preferiblemente en un disolvente adecuado, a temperaturas comprendidas entre 25 y 150°C.

Pueden obtenerse condiciones básicas adecuadas utilizando bases inorgánicas como hidróxido sódico o potásico, o bases orgánicas como pirrolidina o trietilamina en disolventes como metanol o etanol. Preferiblemente se utilizan soluciones de metóxido sódico en metanol a reflujo. Los tiempos de reacción varían entre 1 y 48 horas.

Pueden obtenerse condiciones ácidas adecuadas utilizando ácido clorhídrico en etanol o ácido trifluoracético en ácido acético a temperaturas comprendidas preferiblemente entre 50 y 100°C y tiempos de reacción que varían entre 1 y 48 horas.

El derivado de sulfonamida de fórmula general (Ic) resultante puede ser aislado diluyendo en agua y en su caso ajustando el pH para que se obtenga como un sólido que pueda aislarse por filtración; o bien puede extraerse con un disolvente inmiscible en agua como el cloroformo y purificarse por cromatografía o recristalización de un disolvente adecuado.

Los compuestos de fórmula general (Ic) en la cual R_1 , R_3 , y A tienen la significación indicada anteriormente, $n=0$ y R_2 representa un átomo de hidrógeno, se pueden preparar, según el método A, a partir de un 5-aminoindol.

MÉTODO D

Los compuestos de fórmula general (Ic) en la cual R_1 , R_3 , y A tienen la significación indicada anteriormente, $n=0$ y R_2 representa un radical 4-piperidinil convenientemente sustituido, pueden prepararse por reducción de un compuesto de fórmula general (Ic) en la cual R_1 , R_3 , y A tienen la significación indicada anteriormente, $n=0$ y R_2 representa un radical 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il convenientemente sustituido preparado según el método C.

La hidrogenación se efectúa preferiblemente con el concurso de un catalizador metálico tal como paladio, platino o rodio sobre un soporte tal como carbono, óxido de aluminio o sulfato de bario, preferiblemente paladio sobre carbono, a una presión de hidrógeno inicial entre 1 y 10 atmósferas, preferiblemente entre 2 y 5 atmósferas, en un disolvente tal como metanol o etanol. El tiempo de reacción varía entre 1 hora y 3 días.

La sulfonamida resultante puede ser aislada filtrando el catalizador y concentrando el filtrado a presión reducida. El producto recuperado puede usarse como tal o ser purificado por cromatografía o recristalización de un disolvente adecuado.

MÉTODO E

Las sales, preferiblemente las sales farmacológicamente aceptables de los compuestos de fórmula general (Ic) se pueden preparar mediante métodos convencionales conocidos en el arte de la técnica, preferiblemente por reacción con un ácido mineral tal como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico o con ácidos orgánicos tales como los ácidos cítrico, maleico, fumárico, tartárico o sus derivados, *p*-toluensulfónico, metansulfónico, etc., en un disolvente apropiado tal como metanol, etanol, éter dietílico, acetato de etilo, acetonitrilo o acetona obteniéndose con las técnicas habituales de precipitación o cristalización de las sales correspondientes.

Las sales fisiológicamente aceptables preferidas de los derivados de sulfonamida de fórmula general (Ic) son las sales aditivas de ácidos minerales tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico y de ácidos orgánicos tales como los ácidos cítrico, maleico, fumárico, tartárico o sus derivados, *p*-toluensulfónico, metansulfónico, canforsulfónico, etc.

Los solvatos, preferiblemente los solvatos fisiológicamente aceptables, en particular hidratos, de los derivados de sulfonamida de fórmula general (Ic) o de las sales fisiológicamente aceptables correspondientes pueden ser preparados por métodos conocidos en el arte de la técnica.

Durante alguna de las secuencias sintéticas descritas o en la preparación de los reactantes adecuados utilizados puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en algunas de las moléculas utilizadas. Esto puede llevarse a cabo mediante el uso de grupos protectores convencionales tales como los descritos en la bibliografía [Protective groups in Organic Chemistry, ed J. F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & sons, 1991]. Los grupos protectores pueden ser eliminados en el conveniente estadio posterior por métodos conocidos en el arte de la técnica. Las descripciones bibliográficas respectivas se incorporan por referencia y forman parte de la revelación.

Si los derivados de sulfonamida de fórmula general (Ic) se obtienen en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereómeros, dichas mezclas pueden separarse mediante procedimientos estándar conocidos en el arte de la técnica, por ej. métodos cromatográficos o cristalización con agentes quirales.

Si uno o más de los residuos R^{2d} - R^{9d} representan un radical alquilo, que está sustituido por uno o más sustituyentes, a menos que se defina lo contrario, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxil, flúor, cloro, bromo y trifluorometil.

Si R^{1d} representa un radical cicloalifático saturado o insaturado, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, el cual está sustituido por uno o más sustituyentes y/o si comprende un sistema anular cicloalifático mono- o bicíclico saturado o insaturado, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, el cual está sustituido por uno o más sustituyentes, a menos que se defina lo contrario, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxil, flúor, cloro, bromo, alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, alcoxi C_1 - C_6 lineal o ramificado, perfluoroalquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C_1 - C_6 lineal o ramificado y bencilo, preferiblemente del grupo consistente en alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado y bencilo. Los heteroátomos del radical cicloalifático y/o del sistema de anillo cicloalifático mono o bicíclico pueden, independientemente unos de otros, seleccionarse preferiblemente del grupo consistente en nitrógeno, azufre y oxígeno, más preferiblemente nitrógeno como heteroátomo.

Si R^{8d} y R^{9d} junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado, que puede contener al menos un heteroátomo más como miembro de anillo, el cual está sustituido por uno o más sustituyentes y/o condensado con un sistema anular cicloalifático mono o bicíclico saturado o no saturado, que puede contener al menos un heteroátomo como miembro de anillo, el cual está sustituido por uno o más sustituyentes, a menos que se defina lo contrario,

5 cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxil, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, perfluoroalquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado y bencilo, preferiblemente del grupo consistente en alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y bencilo. Si el anillo heterocíclico contiene uno o más heteroátomos adicionales y/o si uno o ambos anillos mono o bicíclicos contienen uno o más heteroátomos, estos heteroátomos pueden, independientemente unos de otros, seleccionarse preferiblemente del grupo consistente en nitrógeno, azufre y oxígeno, más preferiblemente nitrógeno como heteroátomo.

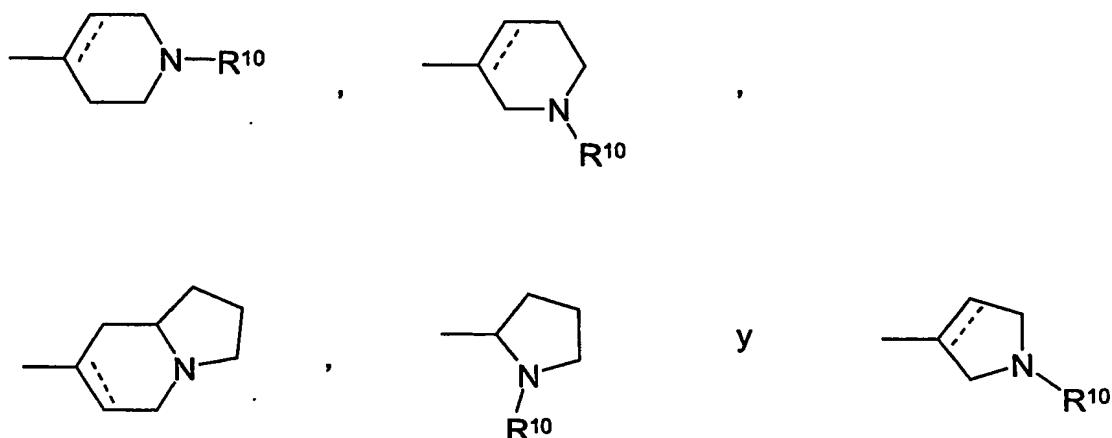
10 Si A^d representa un sistema de anillo aromático mono o policíclico, que está sustituido por uno o más sustituyentes, y que puede enlazarse vía un grupo alquilenil, alquilenilil o alquilenililil opcionalmente al menos monosustituido y/o puede contener al menos un heteroátomo como miembro de anillo, a menos que se defina lo contrario, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente
15 seleccionarse del grupo consistente en hidroxil, halógeno, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, perfluoroalquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, radical fenilil opcionalmente al menos monosustituido y heteroarilil de 5 o 6 miembros, preferiblemente del grupo
20 consistente en halógeno, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, fenilil opcionalmente al menos monosustituido y heteroarilil de 5 o 6 miembros, más preferiblemente del grupo consistente en flúor, cloro, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, radical fenilil opcionalmente al menos monosustituido y heteroarilil de 5 o 6 miembros. Si uno o más de los anillos del sistema de anillo aromático mono o policíclico contiene uno o más heteroátomos, estos heteroátomos – como los heteroátomos del radical
25 heteroarilil de 5 o 6 miembros antes mencionado – pueden seleccionarse preferiblemente del grupo consistente en nitrógeno, azufre y oxígeno. Si el radical fenilil antes mencionado está él mismo sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente
30 en flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, alquiltio C₁-C₆ lineal o ramificado, un radical trifluorometil, un radical

ciano y un radical $\text{NR}^{12\text{d}}\text{R}^{13\text{d}}$, en la cual $\text{R}^{12\text{d}}$ y $\text{R}^{13\text{d}}$, idénticos o diferentes, representan hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado.

5

Si el grupo alquileo, alquenileno o alquinileno antes mencionado está sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxilo, halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado, perfluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado, perfluoroalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado o un radical fenilo opcionalmente al menos monosustituido. Si dicho radical fenilo está él mismo sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en flúor, cloro, bromo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado, un radical trifluorometil, un radical ciano y un radical $\text{NR}^{12\text{d}}\text{R}^{13\text{d}}$, en la cual $\text{R}^{12\text{d}}$ y $\text{R}^{13\text{d}}$, idénticos o diferentes, representan hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado.

Son preferidos derivados de sulfonamidas de fórmula general (Id), en la cual $\text{R}^{1\text{d}}$ representa un radical $-\text{NR}^{8\text{d}}\text{R}^{9\text{d}}$ o un radical cicloalifático de 5 o 6 miembros saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, el cual puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, en el cual el (los) anillo(s) es/son de 5 o 6 miembros, preferiblemente un radical $-\text{NR}^{8\text{d}}\text{R}^{9\text{d}}$ o un radical seleccionado del grupo consistente en



en la cual, si está presente, la línea de puntos representa un enlace químico

opcional y R^{10} representa hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado o un radical bencilo, preferiblemente hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_2 , y $R^{2d}-R^{9d}$, A^d y nd se definen como anteriormente.

También se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Id), en la cual R^{2d} , R^{3d} , R^{5d} , R^{6d} y R^{7d} representa hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, un radical alquenoilo C_2-C_6 lineal o ramificado o un radical alquinoilo C_2-C_6 lineal o ramificado, preferiblemente hidrógeno.

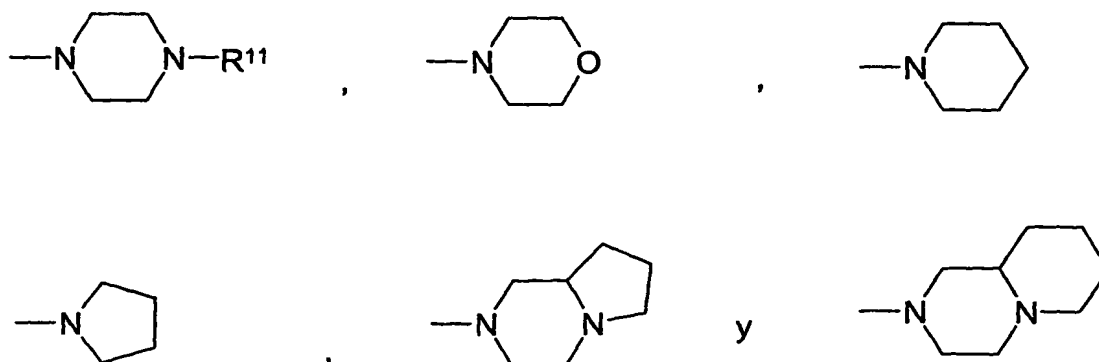
También se prefiere el uso de derivados de sulfonamidas de fórmula general (Id), en la cual R^{4d} representa hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, preferiblemente hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, más preferiblemente hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_2 y $R^{1d}-R^{3d}$, $R^{5d}-R^{9d}$, A^d y nd se definen como anteriormente.

Además, también se prefiere el uso de derivados de sulfonamidas de fórmula general (Id), en la cual R^{8d} y R^{9d} , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, o

R^{8d} y R^{9d} junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, saturado o no saturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener al menos un heteroátomo más como miembro del anillo y/o puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, en el cual el (los) anillo(s) es/son de 5, 6 o 7 miembros y R^{1d} - R^{7d} , A^d y nd se definen como anteriormente.

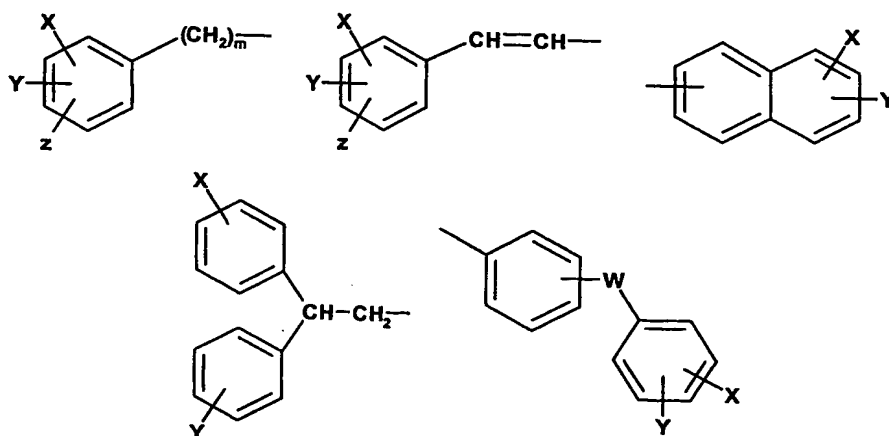
Particularmente preferido es el uso de derivados de sulfonamidas de fórmula general (Id), en la cual R^{8d} y R^{9d} , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un radical alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, preferiblemente un radical alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, o

R^{8d} y R^{9d} junto con el átomo puente de nitrógeno forman un radical seleccionado del grupo consistente en



en la cual R^{11} representa hidrógeno, un radical alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado o un radical bencilo, preferiblemente hidrógeno, o un radical alquilo C_1 - C_2 , y R^{1d} - R^{9d} , A^d y nd se definen como anteriormente.

Además, se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Id) en la cual A^d representa un sistema de anillo aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, en el cual el (los) anillo(s) tiene(n) 5 o 6 miembros, que puede(n) enlazarse vía un grupo alquileo C_1-C_6 opcionalmente al menos monosustituido, un grupo alquenileno C_2-C_6 opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo alquinileno C_2-C_6 opcionalmente al menos monosustituido y/o puede(n) contener al menos un heteroátomo como miembro de anillo, preferiblemente un sistema de anillo aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, en el cual el (los) anillo(s) tiene(n) 5 o 6 miembros y en el cual uno o más de los anillos contiene(n) al menos un heteroátomo, o un radical seleccionado del grupo consistente en



en el cual X, Y, Z son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, alquiltio C₁-C₆ lineal o ramificado, un radical trifluorometil, un radical ciano y un radical NR¹²R¹³, en la cual R¹² y R¹³, idénticos o diferentes, representan hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado.

W representa un enlace químico sencillo entre los dos anillos, un grupo CH₂, O, S o un radical NR¹⁴, en la cual R¹⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y

m es 0, 1, 2, 3 o 4

y R^{1d}-R^{11d} se definen como anteriormente.

Los mas preferidos son los derivados de sulfonamidas seleccionados del grupo consistente en:

[1] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-4-il]-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida.

[2] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-4-il]naftaleno-2-sulfonamida.

[3] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-4-il]naftaleno-1-sulfonamida.

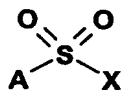
- [4] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-4-il]-4-fenilbencenosulfonamida.
[5] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-4-il]-2-(naftalen-1-il)-etanosulfonamida.
[6] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-4-il]-4-fenoxibencenosulfonamida
[7] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-4-il]-3,5-diclorobencenosulfonamida.
5 y sus correspondientes sales y solvatos.

La presente invención se refiere igualmente a las sales fisiológicamente
aceptables de los compuestos de fórmula general (Id), en particular las sales de
adición de ácidos minerales tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico,
10 fosfórico, sulfúrico, nítrico y con ácidos orgánicos tales como los ácidos cítrico,
maleico, fumárico, tartárico o sus derivados, *p*-toluensulfónico, metansulfónico,
camforsulfónico, etc.

A continuación los sustituyentes R¹-R⁷, A y n en las fórmulas generales IIId y IIIId
15 representan R^{1d}-R^{7d}, A^d y nd.

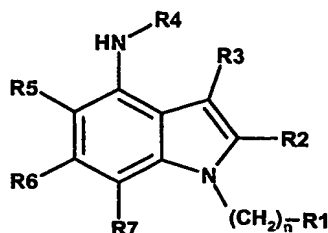
Los derivados de fórmula general (Id), en la cual R^{1d}-R^{9d}, nd y A^d tienen la
significación indicada anteriormente, pueden se preparados preferiblemente de
forma que
20

Al menos un compuesto de fórmula general (IIId),



(IIId)

25 en la cual A tiene la significación mencionada anteriormente en la fórmula
general (Id) y X es un grupo saliente aceptable, preferiblemente un átomo de
halógeno, más preferiblemente cloro; reacciona con al menos un 4-aminoindol
sustituido de fórmula general (IIIId)



(IIIId)

5 en la cual R^1-R^7 y n tienen la significación mencionada anteriormente, o uno de sus derivados adecuadamente protegido, y, en su caso, se eliminan los grupos protectores para obtener el derivado de sulfonamidas de fórmula (Id) correspondiente, que puede purificarse y/o aislarse mediante métodos convencionales conocidos en el arte de la técnica.

10 La reacción entre los compuestos de fórmula general (IIId) y (IIIId) suele llevarse a cabo en presencia de un medio de reacción orgánico tal como un éter dialquílico, en particular éter dietílico, o un éter cíclico, en particular tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo orgánico halogenado, en particular
15 cloruro de metileno o cloroformo, un alcohol, en particular metanol o etanol, un disolvente dipolar aprótico, en particular acetonitrilo, piridina o dimetilformamida, o cualquier otro medio de reacción adecuado. Naturalmente, también pueden utilizarse mezclas de al menos dos de las clases de compuestos mencionadas o de al menos dos compuestos de una clase.

20 La reacción se efectúa preferentemente en presencia de una base adecuada, por ej. una base inorgánica como los hidróxidos y carbonatos de metales alcalinos o bien en presencia de una base orgánica, en particular trietilamina o piridina.

Las temperaturas de reacción más adecuadas varían entre 0°C y la temperatura ambiente, es decir, aproximadamente 25 °C, y el tiempo de reacción está comprendido preferiblemente entre 5 minutos y 24 horas.

5 El derivado de sulfonamida de fórmula general (Id) resultante puede ser purificado y/o aislado de acuerdo con métodos convencionales conocidos en el arte de la técnica.

10 Preferiblemente, los derivados de sulfonamida de fórmula general (Id) pueden aislarse evaporando el medio de reacción, añadiendo agua y en su caso ajustando el pH para que se obtenga como un sólido que pueda aislarse por filtración; o bien puede extraerse con un disolvente inmiscible en agua como el cloroformo y purificarse por cromatografía o recristalización de un disolvente adecuado.

15 Los compuestos de fórmula general (IId) son asequibles comercialmente o pueden ser preparados según métodos estándar conocidos en el arte de la técnica, por ej. por métodos análogos a los descritos en la bibliografía [E.E. Gilbert, *Synthesis*, 1969, 1, 3]. Los compuestos de fórmula general (IIId)

20 pueden también ser preparados según métodos estándar conocidos en el arte de la técnica, como por ejemplo métodos análogos a los descritos en: [Abou-Gharbia, Magid; Patel, Usha; Tokolics, Joseph; Freed, Meier. *European Journal of Medicinal Chemistry* (1988), 23(4), 373-7].

25 Los nuevos derivados de sulfonamida de fórmula general (Id), en la cual R^{1d} , R^{3d} , R^{5d} - R^{9d} , nd y A^d tienen la significación indicada anteriormente y R^{4d} representa un radical alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, también pueden prepararse por alquilación de un derivado de

30 sulfonamida de fórmula general (Id), en la cual R^{1d} - R^{3d} , R^{5d} - R^{9d} , nd y A^d tienen la significación indicada anteriormente y R^{4d} representa un átomo de hidrógeno, con un halogenuro de alquilo o un sulfato de dialquilo.

La reacción de alquilación se efectúa preferentemente en presencia de una base adecuada tal como los hidróxidos y/o carbonatos de metales alcalinos, hidruros metálicos, alcóxidos tales como metóxido sódico o terbutóxido potásico, compuestos organometálicos tales como butillitio o terbutillitio, en presencia de un medio de reacción orgánico tal como un éter dialquílico, en particular éter dietílico, o un éter cíclico, en particular tetrahydrofurano o dioxano, un hidrocarburo, en particular tolueno, un alcohol, en particular metanol o etanol, un disolvente dipolar aprótico, en particular acetonitrilo, piridina o dimetilformamida, o cualquier otro medio de reacción adecuado.

10 Naturalmente, también pueden utilizarse mezclas de al menos dos de las clases de compuestos mencionadas o de al menos dos compuestos de una clase.

Las temperaturas de reacción más adecuadas varían entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción, y los tiempos de reacción están comprendidos preferiblemente entre 1 y 24 horas.

El derivado de sulfonamida resultante de fórmula general (Id) puede ser aislado preferiblemente por filtración, concentrando el filtrado a presión reducida, añadiendo agua y en su caso ajustando el pH para que se obtenga como un sólido que pueda aislarse por filtración; o bien puede extraerse con un disolvente inmiscible en agua como el cloroformo y purificarse por cromatografía o recristalización de un disolvente adecuado.

Las sales farmacológicamente aceptables de los compuestos de fórmula general (Id) se pueden preparar mediante métodos convencionales conocidos en el arte de la técnica, preferiblemente por reacción con un ácido mineral tal como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico o con ácidos orgánicos tales como los ácidos cítrico, maleico, fumárico, tartárico o sus derivados, *p*-toluensulfónico, metansulfónico, etc., en un disolvente apropiado tal como metanol, etanol, éter dietílico, acetato de etilo, acetonitrilo o

acetona obteniéndose con las técnicas habituales de precipitación o cristalización de las sales correspondientes.

Las sales fisiológicamente aceptables preferidas de los derivados de sulfonamida de fórmula general (Id) son las sales aditivas de ácidos minerales tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico y de ácidos orgánicos tales como los ácidos cítrico, maleico, fumárico, tartárico o sus derivados, *p*-toluensulfónico, metansulfónico, canforsulfónico, etc.

Los solvatos fisiológicamente aceptables, en particular hidratos, de los derivados de sulfonamida de fórmula general (Id) o de las sales fisiológicamente aceptables correspondientes pueden ser preparados por métodos conocidos en el arte de la técnica.

Durante alguna de las secuencias sintéticas descritas o en la preparación de los reactantes adecuados utilizados puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en algunas de las moléculas utilizadas. Esto puede llevarse a cabo mediante el uso de grupos protectores convencionales tales como los descritos en la bibliografía [Protective groups in Organic Chemistry, ed J. F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & sons, 1991]. Los grupos protectores pueden ser eliminados en el conveniente estadio posterior por métodos conocidos en el arte de la técnica. Las descripciones bibliográficas respectivas se incorporan por referencia y forman parte de la revelación.

Si los derivados de sulfonamida de fórmula general (Id) se obtienen en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diasterómeros, dichas mezclas pueden separarse mediante procedimientos estándar conocidos en el arte de la técnica, por ej. métodos cromatográficos o cristalización con agentes quirales.

Si uno o más de los residuos R^{2e} - R^{9e} representan un radical alquilo, que está sustituido por uno o más sustituyentes, a menos que se defina lo contrario, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxil, flúor, cloro, bromo y trifluorometil.

Si R^{1e} representa un radical cicloalifático saturado o insaturado, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, el cual está sustituido por uno o más sustituyentes y/o si comprende un sistema anular cicloalifático mono- o bicíclico saturado o insaturado, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, el cual está sustituido por uno o más sustituyentes, a menos que se defina lo contrario, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxil, flúor, cloro, bromo, alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, alcoxi C_1 - C_6 lineal o ramificado, perfluoroalquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C_1 - C_6 lineal o ramificado y bencilo, preferiblemente del grupo consistente en alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado y bencilo. Los heteroátomos del radical cicloalifático y/o del sistema de anillo cicloalifático mono o bicíclico pueden, independientemente unos de otros, seleccionarse preferiblemente del grupo consistente en nitrógeno, azufre y oxígeno, más preferiblemente nitrógeno como heteroátomo.

Si R^{8e} y R^{9e} junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado, que puede contener al menos un heteroátomo más como miembro de anillo, el cual está sustituido por uno o más sustituyentes y/o condensado con un sistema anular cicloalifático mono o bicíclico saturado o no saturado, que puede contener al menos un heteroátomo como miembro de anillo, el cual está sustituido por uno o más sustituyentes, a menos que se defina lo contrario, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxil, flúor, cloro, bromo, alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, alcoxi C_1 - C_6 lineal o ramificado, perfluoroalquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C_1 - C_6 lineal o ramificado y bencilo, preferiblemente del grupo consistente en alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado y bencilo. Si el anillo heterocíclico contiene uno o más heteroátomos adicionales y/o si uno o ambos anillos mono o

bicíclicos contienen uno o más heteroátomos, estos heteroátomos pueden, independientemente unos de otros, seleccionarse preferiblemente del grupo consistente en nitrógeno, azufre y oxígeno, más preferiblemente nitrógeno como heteroátomo.

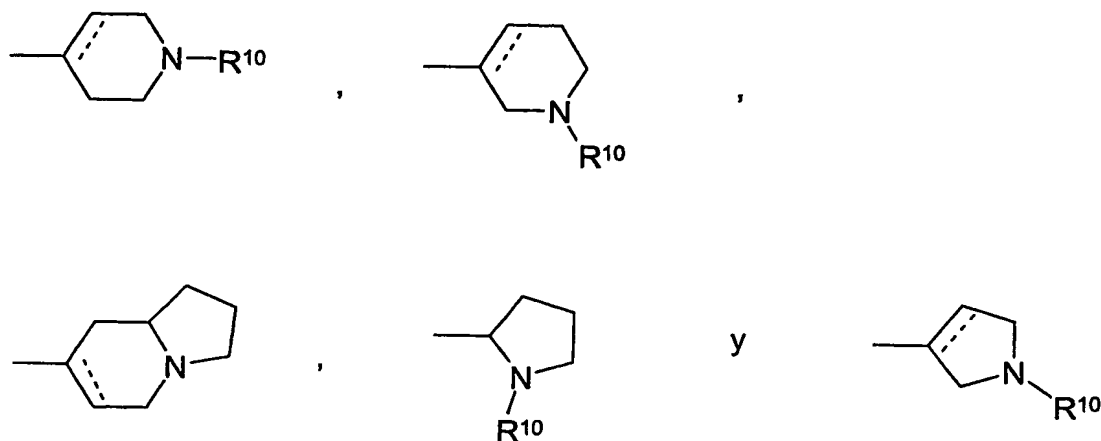
5

Si A^e representa un sistema de anillo aromático mono o policíclico, que está sustituido por uno o más sustituyentes, y que puede enlazarse vía un grupo alquileo, alquenileno o alquinileno opcionalmente al menos monosustituido y/o puede contener al menos un heteroátomo como miembro de anillo, a menos que se defina lo contrario, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, perfluoroalquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, radical fenilo opcionalmente al menos monosustituido y heteroarilo de 5 o 6 miembros, preferiblemente del grupo consistente en halógeno, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, fenilo opcionalmente al menos monosustituido y heteroarilo de 5 o 6 miembros, más preferiblemente del grupo consistente en flúor, cloro, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, radical fenilo opcionalmente al menos monosustituido y heteroarilo de 5 o 6 miembros. Si uno o más de los anillos del sistema de anillo aromático mono o policíclico contiene uno o más heteroátomos, estos heteroátomos – como los heteroátomos del radical heteroarilo de 5 o 6 miembros antes mencionado – pueden seleccionarse preferiblemente del grupo consistente en nitrógeno, azufre y oxígeno. Si el radical fenilo antes mencionado está él mismo sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, alquiltio C₁-C₆ lineal o ramificado, un radical trifluorometil, un radical ciano y un radical NR^{12e}R^{13e}, en la cual R^{12e} y R^{13e}, idénticos o diferentes, representan hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado.

Si el grupo alquileo, alquenileno o alquinileno antes mencionado está sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₆ lineal o

ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, perfluoroalquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado o un radical fenilo opcionalmente al menos monosustituido. Si dicho radical fenilo está él mismo sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, alquiltio C₁-C₆ lineal o ramificado, un radical trifluorometil, un radical ciano y un radical NR^{12e}R^{13e}, en la cual R^{12e} y R^{13e}, idénticos o diferentes, representan hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado.

Son preferidos derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ie), en la cual R^{1e} representa un radical -NR^{8e}R^{9e} o un radical cicloalifático de 5 o 6 miembros saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, el cual puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, en el cual el (los) anillo(s) es/son de 5 o 6 miembros, preferiblemente un radical -NR^{8e}R^{9e} o un radical seleccionado del grupo consistente en



en la cual, si está presente, la línea de puntos representa un enlace químico opcional y R¹⁰ representa hidrógeno, un radical alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o un

radical bencilo, preferiblemente hidrógeno o un radical alquilo C₁-C₂, y R^{2e}-R^{9e}, A^e y ne se definen como anteriormente.

5 También se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ie), en la cual R^{2e}, R^{3e}, R^{4e}, R^{6e} y R^{7e} representa hidrógeno o un radical alquilo C₂-C₆ lineal o ramificado, un radical alquenilo C₁-C₆ lineal o ramificado, o un radical alquinilo C₂-C₆ lineal o ramificado, preferiblemente hidrógeno.

10 También se prefiere el uso de derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ie), en la cual R^{5e} representa hidrógeno o un radical alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, preferiblemente hidrógeno o un radical alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, más preferiblemente hidrógeno o un radical alquilo C₁-C₂ y R^{1e}-R^{4e}, R^{6e}-R^{9e}, Ae y ne se definen como anteriormente.

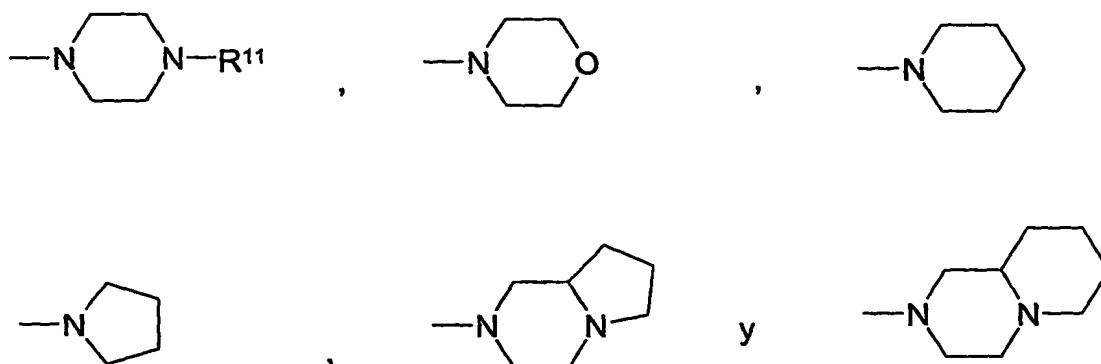
15 Además, también se prefiere el uso de derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ie), en la cual R^{8e} y R^{9e}, idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un radical alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, o

20 R^{8e} y R^{9e} junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, saturado o no saturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener al menos un heteroátomo más como miembro del anillo y/o puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, en el cual el (los)

25 anillo(s) es/son de 5, 6 o 7 miembros y R^{1e}-R^{7e}, Ae y ne se definen como anteriormente.

30 Particularmente preferido es el uso de derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ie), en la cual R^{8e} y R^{9e}, idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un radical alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, preferiblemente un radical alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, o

R^{8e} y R^{9e} junto con el átomo puente de nitrógeno forman un radical seleccionado del grupo consistente en



5

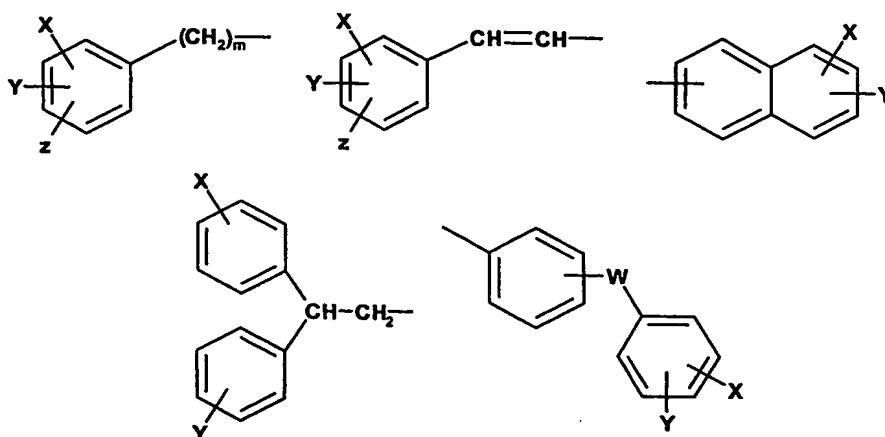
en la cual R^{11} representa hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado o un radical bencilo, preferiblemente hidrógeno, o un radical alquilo C_1-C_2 , y $R^{1e}-R^{9e}$, Ae y ne se definen como anteriormente.

10

Además, se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ie) en la cual Ae representa un sistema de anillo aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, en el cual el (los) anillo(s) tiene(n) 5 o 6 miembros, que puede(n) enlazarse vía un grupo alquilenos C_1-C_6 opcionalmente al menos monosustituido, un grupo alquilenos C_2-C_6 opcionalmente al menos monosustituido o un grupo alquilenos C_2-C_6 opcionalmente al menos monosustituido y/o puede(n) contener al menos un heteroátomo como miembro de anillo, preferiblemente un sistema de anillo aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, en el cual el (los) anillo(s) tiene(n) 5 o 6 miembros y en el cual uno o más de los anillos contiene(n) al menos un heteroátomo, o un radical seleccionado del grupo consistente en

15

20



en el cual X, Y, Z son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, alquiltio C₁-C₆ lineal o ramificado, un radical trifluorometil, un radical ciano y un radical NR¹²R¹³, en la cual R¹² y R¹³, idénticos o diferentes, representan hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado.

W representa un enlace químico sencillo entre los dos anillos, un grupo CH₂, O, S o un radical NR¹⁴, en la cual R¹⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y

m es 0, 1, 2, 3 o 4

y R^{1e}-R^{11e} se definen como anteriormente.

Los mas preferidos son los derivados de sulfonamidas seleccionados del grupo consistente en:

- [1] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida.
- [2] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]naftaleno-2-sulfonamida.
- [3] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]naftaleno-1-sulfonamida.
- [4] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-5-cloronaftaleno-1sulfonamida.
- [5] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]bencenosulfonamida.

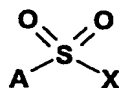
- [6] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]quinolina-8-sulfonamida.
- [7] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-4-fenoxibencenosulfonamida.
- [8] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-4-metilbencenosulfonamida.
- [9] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-5-clorotiofeno-2-sulfonamida.
- 5 [10] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]benzo-[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonamida.
- [11] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-6-cloroimidazo[2,1-*b*]tiazol-5-sulfonamida.
- [12] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-3,5-diclorobencenosulfonamida.
- [13] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-3-bromobencenosulfonamida.
- 10 [14] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-3-nitrobencenosulfonamida.
- [15] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-1-fenilmetanosulfonamida.
- [16] N-[1-(2-pirrolidin-1il-etil)-1*H*-indol-5-il]naftaleno-2-sulfonamida.
- [17] N-[1-(2-pirrolidin-1il-etil)-1*H*-indol-5-il]naftaleno-1-sulfonamida.
- [18] N-[1-(2-pirrolidin-1il-etil)-1*H*-indol-5-il]-5-cloro-3-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-sulfonamida.
- 15 [19] *trans*-N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-2-feniletenosulfonamida.
- [20] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-4,5-diclorotiofeno-2-sulfonamida.
- [21] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-4-acetilbencenosulfonamida.
- [22] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-4-bromobencenosulfonamida.
- 20 [23] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-4-metoxibencenosulfonamida.
- [24] N-[3-(2-dietilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-5-cloro-3-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-sulfonamida.
- [25] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-4-nitrobencenosulfonamida.
- [26] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-4-fluorobencenosulfonamida.
- 25 [27] N-[1-(2-dietilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-6-cloroimidazo[2,1-*b*]tiazol-5-sulfonamida.
- [28] N-[1-(2-pirrolidin-1il-etil)-1*H*-indol-5-il]-6-cloroimidazo[2,1-*b*]tiazol-5-sulfonamida.
- 30 y sus correspondientes sales y solvatos.

La presente invención se refiere igualmente a las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula general (Ie), en particular las sales de adición de ácidos minerales tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico y con ácidos orgánicos tales como los ácidos cítrico, maleico, fumárico, tartárico o sus derivados, *p*-toluensulfónico, metansulfónico, camforsulfónico, etc.

A continuación los sustituyentes R^{1e} - R^{7e} , A^e y ne en las fórmulas generales IIe a Ve representan R^{1e} - R^{7e} , A^e y ne .

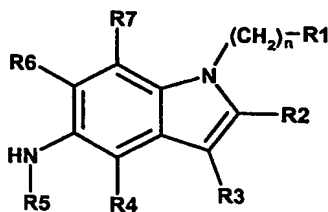
Los derivados de fórmula general (Ie), en la cual R^{1e} - R^{9e} , ne y A^e tienen la significación indicada anteriormente, pueden ser preparados preferiblemente de forma que

Al menos un compuesto de fórmula general (IIe),



(IIe)

en la cual A tiene la significación mencionada anteriormente en la fórmula general (Ie) y X es un grupo saliente aceptable, preferiblemente un átomo de halógeno, más preferiblemente cloro; reacciona con al menos un 5-aminoindol sustituido de fórmula general (IIIe)



(IIIe)

5 en la cual R¹-R⁷ y n tienen la significación mencionada anteriormente, o uno de sus derivados adecuadamente protegido, y, en su caso, se eliminan los grupos protectores para obtener el derivado de sulfonamidas de fórmula (Ie) correspondiente, que puede purificarse y/o aislarse mediante métodos convencionales conocidos en el arte de la técnica.

10 La reacción entre los compuestos de fórmula general (Ile) y (IIIe) suele llevarse a cabo en presencia de un medio de reacción orgánico tal como un éter dialquílico, en particular éter dietílico, o un éter cíclico, en particular tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo orgánico halogenado, en particular cloruro de metileno o cloroformo, un alcohol, en particular metanol o etanol, un
15 disolvente dipolar aprótico, en particular acetonitrilo, piridina o dimetilformamida, o cualquier otro medio de reacción adecuado. Naturalmente, también pueden utilizarse mezclas de al menos dos de las clases de compuestos mencionadas o de al menos dos compuestos de una clase.

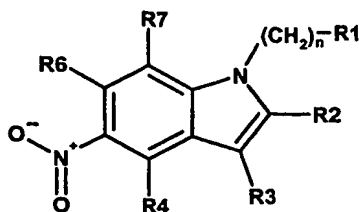
20 La reacción se efectúa preferentemente en presencia de una base adecuada, por ej. una base inorgánica como los hidróxidos y carbonatos de metales alcalinos o bien en presencia de una base orgánica, en particular trietilamina, N-etildiisopropilamina o piridina.

25 Las temperaturas de reacción más adecuadas varían entre 0°C y la temperatura ambiente, es decir, aproximadamente 25 °C, y el tiempo de reacción está comprendido preferiblemente entre 5 minutos y 24 horas.

El derivado de sulfonamida de fórmula general (Ie) resultante puede ser purificado y/o aislado de acuerdo con métodos convencionales conocidos en el arte de la técnica.

5 Preferiblemente, los derivados de sulfonamida de fórmula general (Ie) pueden aislarse evaporando el medio de reacción, añadiendo agua y en su caso ajustando el pH para que se obtenga como un sólido que pueda aislarse por filtración; o bien puede extraerse con un disolvente inmiscible en agua como el cloroformo y purificarse por cromatografía o recristalización de un disolvente
10 adecuado.

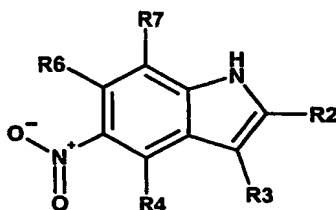
Los compuestos de fórmula general (Ile) son asequibles comercialmente o pueden ser preparados según métodos estándar conocidos en el arte de la técnica, por ej. por métodos análogos a los descritos en la bibliografía [E.E. Gilbert, *Synthesis*, 1969, 1, 3]. Los compuestos de fórmula general (Ile)
15 pueden también ser preparados según métodos estándar conocidos en el arte de la técnica, por ej. métodos análogos a los descritos en la bibliografía .Pigerol, Charles; De Cointet de Fillain, Paul; Eymard, Pierre; Werbenec, Jean Pierre; Broll, Madeleine. (Labaz S. A., Fr.). Ger. Offen. (1977). DE 2727047
20 19771229. Schwink, Lothar; Stengelin, Siegfried; Gossel, Matthias. Preparation of indol-5-ylureas and relate compounds for the treatment of obesity and type II diabetes. WO 0315769 A1 20030227. Uno de ellos consiste en la reducción del grupo nitro de derivados de fórmula general (IVe) por métodos conocidos en la técnica como por ejemplo: BRATTON, L. D.;
25 ROTH, B. D.; TRIVEDI, B. K.; UNANGST, P. C.; J Heterocycl Chem , 2000, 37 (5), 1103-1108. FANGHAENEL, E.; CHTCHEGLOV, D.; J Prakt Chem/Chem-Ztg, 1996, 338 (8), 731-737. KUYPER, L. F.; BACCANARI, D. P.; JONES, M. L.; HUNTER, R. N.; TANSIK, R. L.; JOYNER, S. S.; BOYTOS, C. M.; RUDOLPH, S. K.; KNICK, V.; WILSON, H. R.; CADDELL, J. M.; FRIEDMAN, H. S.; ET AL.; J Med Chem, 1996, 39 (4), 892-903.
30



(IVe)

5 en la cual R¹-R⁷ y n tienen la significación mencionada anteriormente, o uno de sus derivados adecuadamente protegido, y, en su caso, se eliminan los grupos protectores para obtener la amina de fórmula general (Ile) correspondiente, que puede purificarse y/o aislarse mediante métodos convencionales conocidos en el arte de la técnica.

10 Los compuestos de fórmula general (IVe) pueden también ser preparados según métodos estándar conocidos en el arte de la técnica, por ej. métodos análogos a los descritos en la bibliografía: Journal of Heterocyclic Chemistry, 37(5), 1103-1108; 2000; Schwink, Lothar; Stengelin, Siegfried; Gossel, Matthias. Preparation of indol-5-ylureas and relate compounds for the
15 treatment of obesity and type II diabetes WO 0315769 A1 20030227; Baxter, Andrew; Brough, Stephen; Mcinally, Thomas; Mortimore, Michael; Cladingboel, David. Preparation of N-aryl-1-adamantaneacetamides and analogs as purinergic P2Z receptor antagonists WO 9929660 A1 19990617 ; Pigerol, Charles; De Cointet de Fillain, Paul; Eymard, Pierre; Werbenec, Jean Pierre;
20 Broll, Madeleine. Indole derivatives. Ger. Offen. (1977), DE 2727047 19771229 Uno de ellos consiste en la alquilación de nitro derivados de fórmula general (Ve) por métodos conocidos en la técnica como por ejemplo: BHAGWAT, S. S.; GUDE, C.; Tetrahedron Lett, 1994, 35 (12), 1847-1850. BRATTON, L. D.; ROTH, B. D.; TRIVEDI, B. K.; UNANGST, P. C.; J Heterocycl
25 Chem, 2000, 37 (5), 1103-1108.



(Ve)

5 en la cual R²-R⁷ y n tienen la significación mencionada anteriormente, o uno de sus derivados adecuadamente protegido, y, en su caso, se eliminan los grupos protectores para obtener la amina de fórmula general (Ile) correspondiente, que puede purificarse y/o aislarse mediante métodos convencionales conocidos en el arte de la técnica.

10 Los compuestos de fórmula general (Ve) son comerciales o pueden también ser preparados según métodos estándar conocidos en el arte de la técnica como por ejemplo YAMASHKIN, S. A.; YUROVSKAYA, M. A.; Chem Heterocycl Compd (N Y) 1999, 35 (12), 1426-1432. OTTONI, O.; CRUZ, R.; KRAMMER, N. H.; Tetrahedron Lett, 1999, 40 (6), 1117-1120. EZQUERRA, J.; PEDREGAL, C.; LAMAS, C.; BARLUENGA, J.; PEREZ, M.; GARCIA-MARTIN, M. A.;
15 GONZALEZ, J. M.; J Org Chem, 1996, 61 (17), 5804-5812. FADDA, A. A.; Indian J Chem, Sect B: Org Chem Incl Med Chem, 1990, 29 (11), 1017-1019. KATRITZKY, A. R.; RACHWAL, S.; BAYYUK, S.; Org Prep Proced Int, 1991, 23 (3), 357-363. Inada, A.; Nakamura, Y.; Morita, Y.; Chem Lett, 1980, 1287.

20 Las descripciones bibliográficas respectivas se incorporan por referencia y forman parte de la revelación.

25 Los derivados de sulfonamida de fórmula general (Ie), en la cual R^{1e}-R^{4e}, R^{6e}-R^{7e}, ne y A^e tienen la significación indicada anteriormente y R^{5e} representa un radical alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, también pueden prepararse por alquilación de un derivado de sulfonamida de fórmula general (Ie), en la cual R^{1e}-R^{4e}, R^{6e}-R^{7e}, ne y Ae tienen

la significación indicada anteriormente y R^{5e} representa un átomo de hidrógeno, con un halogenuro de alquilo o un sulfato de dialquilo.

La reacción de alquilación se efectúa preferentemente en presencia de una
5 base adecuada tal como los hidróxidos y/o carbonatos de metales alcalinos, hidruros metálicos, alcóxidos tales como metóxido sódico o terbutóxido potásico, compuestos organometálicos tales como butillitio o terbutillitio, en presencia de un medio de reacción orgánico tal como un éter dialquílico, en particular éter dietílico, o un éter cíclico, en particular tetrahidrofurano o
10 dioxano, un hidrocarburo, en particular tolueno, un alcohol, en particular metanol o etanol, un disolvente dipolar aprótico, en particular acetonitrilo, piridina o dimetilformamida, o cualquier otro medio de reacción adecuado. Naturalmente, también pueden utilizarse mezclas de al menos dos de las clases de compuestos mencionadas o de al menos dos compuestos de una
15 clase.

Las temperaturas de reacción más adecuadas varían entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción, y los tiempos de reacción están comprendidos preferiblemente entre 1 y 24 horas.

20 El derivado de sulfonamida resultante de fórmula general (Ie) puede ser aislado preferiblemente por filtración, concentrando el filtrado a presión reducida, añadiendo agua y en su caso ajustando el pH para que se obtenga como un sólido que pueda aislarse por filtración; o bien puede extraerse con un
25 disolvente inmiscible en agua como el cloroformo y purificarse por cromatografía o recristalización de un disolvente adecuado.

Las sales farmacológicamente aceptables de los compuestos de fórmula general (Ie) se pueden preparar mediante métodos convencionales conocidos
30 en el arte de la técnica, preferiblemente por reacción con un ácido mineral tal como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico o con ácidos orgánicos tales como los ácidos cítrico, maleico, fumárico, tartárico o sus derivados, *p*-toluensulfónico, metansulfónico, etc., en un disolvente

apropiado tal como metanol, etanol, éter dietílico, acetato de etilo, acetonitrilo o acetona obteniéndose con las técnicas habituales de precipitación o cristalización de las sales correspondientes.

5 Las sales fisiológicamente aceptables preferidas de los derivados de sulfonamida de fórmula general (Ie) son las sales aditivas de ácidos minerales tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico y de ácidos orgánicos tales como los ácidos cítrico, maleico, fumárico, tartárico o sus derivados, *p*-toluensulfónico, metansulfónico, canforsulfónico, etc.

10

Los solvatos fisiológicamente aceptables, en particular hidratos, de los derivados de sulfonamida de fórmula general (Ie) o de las sales fisiológicamente aceptables correspondientes pueden ser preparados por métodos conocidos en el arte de la técnica.

15

Durante alguna de las secuencias sintéticas descritas o en la preparación de los reactantes adecuados utilizados puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en algunas de las moléculas utilizadas. Esto puede llevarse a cabo mediante el uso de grupos protectores convencionales tales como los descritos en la bibliografía [Protective groups in Organic Chemistry, ed J. F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & sons, 1991]. Los grupos protectores pueden ser eliminados en el conveniente estadio posterior por métodos conocidos en el arte de la técnica. Las descripciones bibliográficas respectivas se incorporan por referencia y forman parte de la revelación.

20

25

30

Si los derivados de sulfonamida de fórmula general (Ie) se obtienen en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diasterómeros, dichas mezclas pueden separarse mediante procedimientos estándar conocidos en el arte de la técnica, por ej. métodos cromatográficos o cristalización con agentes quirales.

Si uno o más de los residuos R^{2f} - R^{9f} representan un radical alquilo, que está sustituido por uno o más sustituyentes, a menos que se defina lo contrario, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxil, flúor, cloro, bromo y trifluorometil.

5

Si R^{1f} representa un radical cicloalifático saturado o insaturado, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, el cual está sustituido por uno o más sustituyentes y/o si comprende un sistema anular cicloalifático mono- o bicíclico saturado o insaturado, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, el cual está sustituido por uno o más sustituyentes, a menos que se defina lo contrario, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxil, flúor, cloro, bromo, alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, alcoxi C_1 - C_6 lineal o ramificado, perfluoroalquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C_1 - C_6 lineal o ramificado y bencilo, preferiblemente del grupo consistente en alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado y bencilo. Los heteroátomos del radical cicloalifático y/o del sistema de anillo cicloalifático mono o bicíclico pueden, independientemente unos de otros, seleccionarse preferiblemente del grupo consistente en nitrógeno, azufre y oxígeno, más preferiblemente nitrógeno como heteroátomo.

20

Si R^{8f} y R^{9f} junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado, que puede contener al menos un heteroátomo más como miembro de anillo, el cual está sustituido por uno o más sustituyentes y/o condensado con un sistema anular cicloalifático mono o bicíclico saturado o no saturado, que puede contener al menos un heteroátomo como miembro de anillo, el cual está sustituido por uno o más sustituyentes, a menos que se defina lo contrario, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxil, flúor, cloro, bromo, alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, alcoxi C_1 - C_6 lineal o ramificado, perfluoroalquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C_1 - C_6 lineal o ramificado y bencilo, preferiblemente del grupo consistente en alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado y bencilo. Si el anillo heterocíclico contiene uno o más heteroátomos adicionales y/o si uno o ambos anillos mono o bicíclicos contienen uno

30

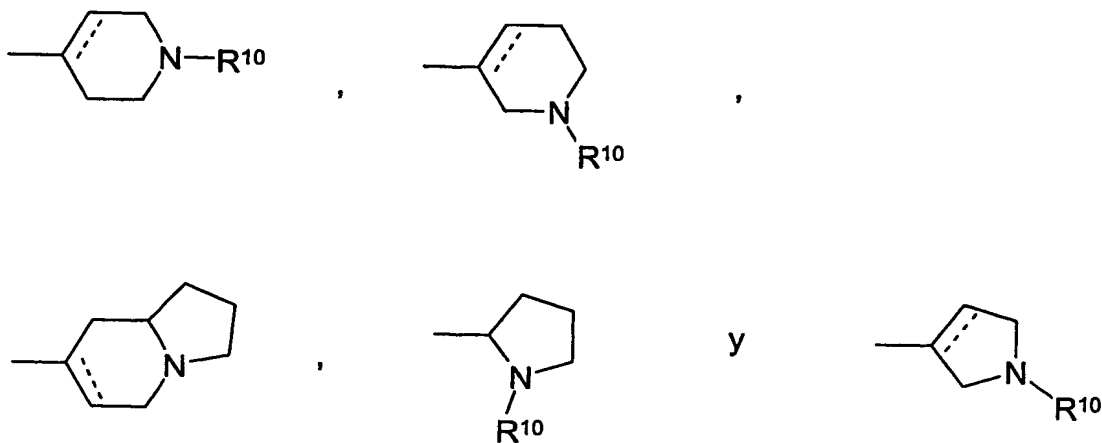
o más heteroátomos, estos heteroátomos pueden, independientemente unos de otros, seleccionarse preferiblemente del grupo consistente en nitrógeno, azufre y oxígeno, más preferiblemente nitrógeno como heteroátomo.

5 Si A^f representa un sistema de anillo aromático mono o policíclico, que está sustituido por uno o más sustituyentes, y que puede enlazarse vía un grupo alquileo, alquenileo o alquinileo opcionalmente al menos monosustituido y/o puede contener al menos un heteroátomo como miembro de anillo, a menos que se defina lo contrario, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente
10 seleccionarse del grupo consistente en hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, perfluoroalquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, radical fenilo opcionalmente al menos monosustituido y heteroarilo de 5 o 6 miembros, preferiblemente del grupo
15 consistente en halógeno, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, fenilo opcionalmente al menos monosustituido y heteroarilo de 5 o 6 miembros, más preferiblemente del grupo consistente en flúor, cloro, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, radical fenilo opcionalmente al menos monosustituido y heteroarilo de 5 o 6 miembros. Si uno o más de los anillos del sistema de anillo aromático mono o policíclico contiene uno o más heteroátomos, estos heteroátomos – como los heteroátomos del radical
20 heteroarilo de 5 o 6 miembros antes mencionado – pueden seleccionarse preferiblemente del grupo consistente en nitrógeno, azufre y oxígeno. Si el radical fenilo antes mencionado está él mismo sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o
25 ramificado, alquiltio C₁-C₆ lineal o ramificado, un radical trifluorometil, un radical ciano y un radical NR^{12f}R^{13f}, en la cual R^{12f} y R^{13f}, idénticos o diferentes, representan hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado.

30 Si el grupo alquileo, alquenileo o alquinileo antes mencionado está sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, perfluoroalquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,

perfluoroalcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado o un radical fenilo opcionalmente al menos monosustituido. Si dicho radical fenilo está él mismo sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, alquiltio C₁-C₆ lineal o ramificado, un radical trifluorometil, un radical ciano y un radical NR^{12f}R^{13f}, en la cual R^{12f} y R^{13f}, idénticos o diferentes, representan hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado.

Son preferidos derivados de sulfonamidas de fórmula general (If), en la cual R^{1f} representa un radical -NR^{8f}R^{9f} o un radical cicloalifático de 5 o 6 miembros saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, el cual puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, en el cual el (los) anillo(s) es/son de 5 o 6 miembros, preferiblemente un radical -NR^{8f}R^{9f} o un radical seleccionado del grupo consistente en



en la cual, si está presente, la línea de puntos representa un enlace químico opcional y R¹⁰ representa hidrógeno, un radical alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o un

radical bencilo, preferiblemente hidrógeno o un radical alquilo C₁-C₂, y R^{2f}-R^{9f}, A^f y n^f se definen como anteriormente.

5 También se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (If), en la cual R^{2f}, R^{3f}, R^{4f}, R^{5f} y R^{7f} representa hidrógeno o un radical alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, un radical alquenilo C₂-C₆ lineal o ramificado, o un radical alquinilo C₂-C₆ lineal o ramificado, preferiblemente hidrógeno.

10 También se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (If), en la cual R^{6f} representa hidrógeno o un radical alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, preferiblemente hidrógeno o un radical alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, más preferiblemente hidrógeno o un radical alquilo C₁-C₂ y R^{1f}-R^{5f}, R^{7f}-R^{9f}, A^f y n^f se definen como anteriormente.

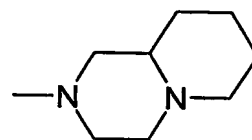
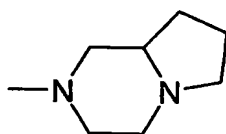
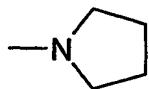
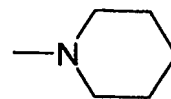
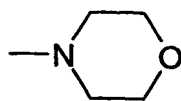
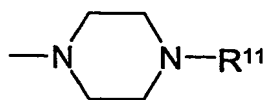
15 Además, también se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (If), en la cual R^{8f} y R^{9f}, idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un radical alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, o

20 R^{8f} y R^{9f} junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, saturado o no saturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener al menos un heteroátomo más como miembro del anillo y/o puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, en el cual el (los)

25 anillo(s) es/son de 5, 6 o 7 miembros y R^{1f}-R^{7f}, A^f y n^f se definen como anteriormente.

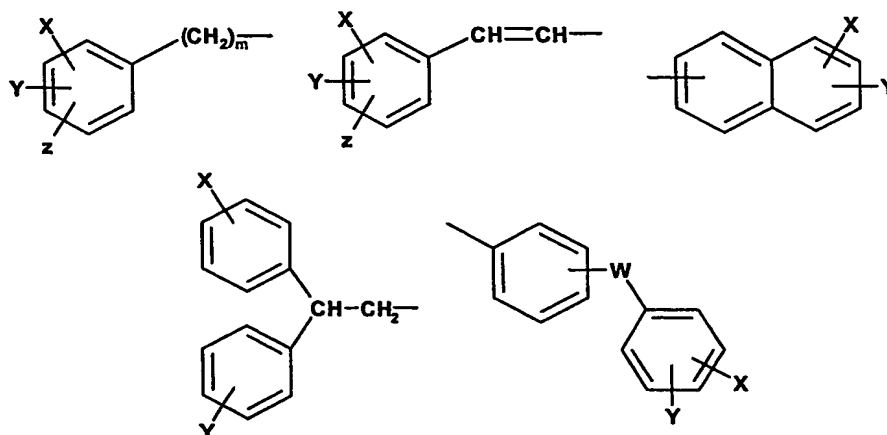
30 Particularmente preferido es el uso de derivados de sulfonamidas de fórmula general (If), en la cual R^{8f} y R^{9f}, idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un radical alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, preferiblemente un radical alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, o

R^{8f} y R^{9f} junto con el átomo puente de nitrógeno forman un radical seleccionado del grupo consistente en



en la cual R^{11} representa hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado o un radical bencilo, preferiblemente hidrógeno, o un radical alquilo C_1-C_2 , y R^{1f} - R^{9f} , A^f y n^f se definen como anteriormente.

Además, se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (If) en la cual A^f representa un sistema de anillo aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, en el cual el (los) anillo(s) tiene(n) 5 o 6 miembros, que puede(n) enlazarse vía un grupo alquileno C_1-C_6 opcionalmente al menos monosustituido, un grupo alquenileno C_2-C_6 opcionalmente al menos monosustituido o un grupo alquinileno C_2-C_6 opcionalmente al menos monosustituido y/o puede(n) contener al menos un heteroátomo como miembro de anillo, preferiblemente un sistema de anillo aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, en el cual el (los) anillo(s) tiene(n) 5 o 6 miembros y en el cual uno o más de los anillos contiene(n) al menos un heteroátomo, o un radical seleccionado del grupo consistente en



en el cual X, Y, Z son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi, C₁-C₆ lineal o ramificado, alquiltio C₁-C₆ lineal o ramificado, un radical trifluorometil, un radical ciano y un radical NR^{12f}R^{13f}, en la cual R^{12f} y R^{13f}, idénticos o diferentes, representan hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado.

W representa un enlace químico sencillo entre los dos anillos, un grupo CH₂, O, S o un radical NR¹⁴, en la cual R¹⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y

m es 0, 1, 2, 3 o 4

y R^{1f}-R^{11f} se definen como anteriormente.

Los mas preferidos son los derivados de sulfonamidas de fórmula general (If) seleccionados del grupo consistente en:

[1] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-6-il]-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida.

[2] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-6-il]naftaleno-2-sulfonamida.

[3] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-6-il]naftaleno-1-sulfonamida.

- [4] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-6-il]-6-cloroimidazo[2,1-*b*]tiazol-5-sulfonamida.
- [5] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-6-il]-4-fenilbencenosulfonamida.
- [6] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-6-il]-2-(naftalen-1-il)-etanosulfonamida.
- 5 [7] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-6-il]-4-fenoxibencenosulfonamida.
- [8] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-6-il]-3,5-diclorobencenosulfonamida.

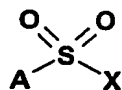
y sus correspondientes sales y solvatos.

- 10 La presente invención se refiere igualmente a las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula general (If), en particular las sales de adición de ácidos minerales tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico y con ácidos orgánicos tales como los ácidos cítrico, maleico, fumárico, tartárico o sus derivados, *p*-toluensulfónico, metansulfónico,
- 15 camforsulfónico, etc.

A continuación los sustituyentes R^{1f} - R^{7f} , A^f y n^f en las fórmulas generales II f a V f representan R^{1f} - R^{7f} , A^f y n^f .

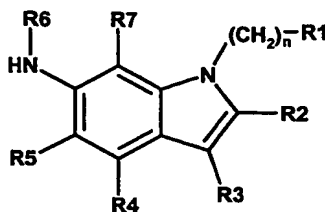
- 20 Los derivados de fórmula general (If), en la cual R^{1f} - R^{9f} , n^f y A^f tienen la significación indicada anteriormente, pueden se preparados preferiblemente de forma que

- 25 Al menos un compuesto de fórmula general (II f),



(II f)

en la cual A tiene la significación mencionada anteriormente en la fórmula general (If) y X es un grupo saliente aceptable, preferiblemente un átomo de halógeno, más preferiblemente cloro; reacciona con al menos un 6-aminoindol sustituido de fórmula general (III f)



(III f)

en la cual R^1 - R^7 y n tienen la significación mencionada anteriormente, o uno de sus derivados adecuadamente protegido, y, en su caso, se eliminan los grupos protectores para obtener el derivado de sulfonamidas de fórmula (If) correspondiente, que puede purificarse y/o aislarse mediante métodos convencionales conocidos en el arte de la técnica.

La reacción entre los compuestos de fórmula general (If) y (III f) suele llevarse a cabo en presencia de un medio de reacción orgánico tal como un éter dialquílico, en particular éter dietílico, o un éter cíclico, en particular tetrahydrofurano o dioxano, un hidrocarburo orgánico halogenado, en particular cloruro de metileno o cloroformo, un alcohol, en particular metanol o etanol, un disolvente dipolar aprótico, en particular acetonitrilo, piridina o dimetilformamida, o cualquier otro medio de reacción adecuado. Naturalmente, también pueden utilizarse mezclas de al menos dos de las clases de compuestos mencionadas o de al menos dos compuestos de una clase.

La reacción se efectúa preferentemente en presencia de una base adecuada, por ej. una base inorgánica como los hidróxidos y carbonatos de metales alcalinos o bien en presencia de una base orgánica, en particular trietilamina, N-etildiisopropilamina o piridina.

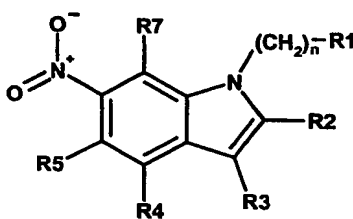
Las temperaturas de reacción más adecuadas varían entre 0°C y la temperatura ambiente, es decir, aproximadamente 25 °C, y el tiempo de reacción está comprendido preferiblemente entre 5 minutos y 24 horas.

- 5 El derivado de sulfonamida de fórmula general (If) resultante puede ser purificado y/o aislado de acuerdo con métodos convencionales conocidos en el arte de la técnica.

- 10 Preferiblemente, los derivados de sulfonamida de fórmula general (If) pueden aislarse evaporando el medio de reacción, añadiendo agua y en su caso ajustando el pH para que se obtenga como un sólido que pueda aislarse por filtración; o bien puede extraerse con un disolvente inmiscible en agua como el cloroformo y purificarse por cromatografía o recristalización de un disolvente adecuado.

- 15 Los compuestos de fórmula general (IIIf) son asequibles comercialmente o pueden ser preparados según métodos estándar conocidos en el arte de la técnica, por ej. por métodos análogos a los descritos en la bibliografía [E.E. Gilbert, *Synthesis*, **1969**, *1*, 3]. Los compuestos de fórmula general (IIIf) pueden
- 20 también ser preparados según métodos estándar conocidos en el arte de la técnica, por ej. métodos análogos a los descritos en la bibliografía [Ham, Peter; Gaster, Laramie Mary; King, Francis David; Duckworth, David Malcolm. Preparation of N-heteroaryl-4'-oxadiazolylbiphenylcarboxamides as 5HT1D antagonists. WO 9532967 A1 19951207 ; Basanagoudar, L. D.; Siddappa, S.
- 25 Cyanoethylation of nitroindoles. *Journal of the Indian Chemical Society* (1972), 49(8), 811-13. ; Chen, Guoqing; Adams, Jeffrey; Bemis, Jean; Booker, Shon; Cai, Guolin; Croghan, Michael; Dipietro, Lucian; Dominguez, Celia; Elbaum, Daniel; Germain, Julie; Geuns-meyer, Stephanie; Handley, Michael; Huang, Qi; Kim, Joseph L.; Kim, Tae-seong; Kiselyov, Alexander; Ouyang, Xiaohu; Patel, Vinod F.; Smith, Leon M.; Stec, Markian; Tasker, Andrew; Xi, Ning; Xu, Shimin; Yuan, Chester Chenguang. Preparation of
- 30 heterocyclalkylamine derivatives as remedies for angiogenesis mediated

diseases. WO 0266470 A1 20020829. European Journal of Medicinal Chemistry, 23(4), 373-7; 1988]. Uno de ellos consiste en la reducción del grupo nitro de derivados de fórmula general (IVf) por metodos conocidos en la tecnica como por ejemplo YAMASHKIN, S. A.; YUROVSKAYA, M. A.; Chem Heterocycl Compd (N Y), 1999, 35 (12), 1426-1432. BOOTHROYD, S. R.; KERR, M. A.; Tetrahedron Lett, 1995, 36 (14), 2411-2414. MACOR, J. E.; POST, R.; RYAN, K.; Synth Común, 1993, 23 (1), 65-72.

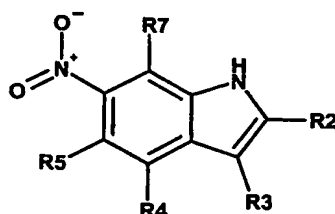


(IVf)

en la cual R¹-R⁷ y n tienen la significación mencionada anteriormente, o uno de sus derivados adecuadamente protegido, y, en su caso, se eliminan los grupos protectores para obtener la amina de fórmula general (III f) correspondiente, que puede purificarse y/o aislarse mediante métodos convencionales conocidos en el arte de la técnica.

Los compuestos de fórmula general (IVf) pueden también ser preparados según métodos estándar conocidos en el arte de la técnica, por ej. métodos análogos a los descritos en la bibliografía European Journal of Medicinal Chemistry, 23(4), 373-7; 1988; Farmaco, 51(1), 75-8; 1996; Heterocycles, 55(6), 1151-1159; 2001; Ham, Peter; Gaster, Laramie Mary; King, Francis David; Duckworth, David Malcolm. Preparation of N-heteroaryl-4'-oxadiazolylbiphenylcarboxamides as 5HT_{1D} antagonists, WO 9532967 A1 19951207 . Uno de ellos consiste en la alquilación de nitro derivados de fórmula general (Vf) por metodos conocidos en la tecnica MACCHIA, M.; MANERA, C.; NENCETTI, S.; ROSSELLO, A.; BROCCALI, G.; LIMONTA, D.;

Farmaco, Ed Sci [FRPSAX] 1996, 51 (1), 75-78. BHAGWAT, S. S.; GUDE, C.; Tetrahedron Lett, 1994, 35 (12), 1847-1850. BRATTON, L. D.; ROTH, B. D.; TRIVEDI, B. K.; UNANGST, P. C.; J Heterocycl Chem, 2000, 37 (5), 1103-1108.



(Vf)

en la cual R²-R⁷ y n tienen la significación mencionada anteriormente, o uno de sus derivados adecuadamente protegido, y, en su caso, se eliminan los grupos protectores para obtener la amina de fórmula general (III_f) correspondiente, que puede purificarse y/o aislarse mediante métodos convencionales conocidos en el arte de la técnica.

Los compuestos de fórmula general (Vf) son comerciales o pueden también ser preparados según métodos estándar conocidos en el arte de la técnica como por ejemplo OTTONI, O.; CRUZ, R.; KRAMMER, N. H.; Tetrahedron Lett [TELEY] 1999, 40 (6), 1117-1120. VOROB'eva, S. L.; BUYANOV, V. N.; SUVOROV, N. N.; Khim Geterotsikl Soedin [KGSSAQ] 1991, (5), 636-637. KATRITZKY, A. R.; RACHWAL, S.; BAYYUK, S.; Org Prep Proced Int [OPPIAK] 1991, 23 (3), 357-363. MOSKALEV, N.; MAKOSZA, M.; Heterocycles [HTCYAM] 2000, 52 (2), 533-536.

Las descripciones bibliográficas respectivas se incorporan por referencia y forman parte de la revelación.

Los derivados de sulfonamida de fórmula general (If), en la cual R_{1f} , nf y A^f tienen la significación indicada anteriormente y R^{6f} representa un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, también
5 pueden prepararse por alquilación de un derivado de sulfonamida de fórmula general (If), en la cual R^{1f} - R^{5f} , R^{7f} , nf y A^f tienen la significación indicada anteriormente y R^{6f} representa un átomo de hidrógeno, con un halogenuro de alquilo o un sulfato de dialquilo.

10 La reacción de alquilación se efectúa preferentemente en presencia de una base adecuada tal como los hidróxidos y/o carbonatos de metales alcalinos, hidruros metálicos, alcóxidos tales como metóxido sódico o terbutóxido potásico, compuestos organometálicos tales como butillitio o terbutillitio, en
15 presencia de un medio de reacción orgánico tal como un éter dialquílico, en particular éter dietílico, o un éter cíclico, en particular tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo, en particular tolueno, un alcohol, en particular metanol o etanol, un disolvente dipolar aprótico, en particular acetonitrilo, piridina o dimetilformamida, o cualquier otro medio de reacción adecuado.

20 Naturalmente, también pueden utilizarse mezclas de al menos dos de las clases de compuestos mencionadas o de al menos dos compuestos de una clase.

25 Las temperaturas de reacción más adecuadas varían entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción, y los tiempos de reacción están comprendidos preferiblemente entre 1 y 24 horas.

30 El derivado de sulfonamida resultante de fórmula general (If) puede ser aislado preferiblemente por filtración, concentrando el filtrado a presión reducida, añadiendo agua y en su caso ajustando el pH para que se obtenga como un sólido que pueda aislarse por filtración; o bien puede extraerse con un

disolvente inmiscible en agua como el cloroformo y purificarse por cromatografía o recristalización de un disolvente adecuado.

5 Las sales farmacológicamente aceptables de los compuestos de fórmula general (If) se pueden preparar mediante métodos convencionales conocidos en el arte de la técnica, preferiblemente por reacción con un ácido mineral tal como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico o con ácidos orgánicos tales como los ácidos cítrico, maleico, fumárico, tartárico o sus derivados, *p*-toluensulfónico, metansulfónico, etc., en un disolvente
10 apropiado tal como metanol, etanol, éter dietílico, acetato de etilo, acetonitrilo o acetona obteniéndose con las técnicas habituales de precipitación o cristalización de las sales correspondientes.

15 Las sales fisiológicamente aceptables preferidas de los derivados de sulfonamida de fórmula general (If) son las sales aditivas de ácidos minerales tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico y de ácidos orgánicos tales como los ácidos cítrico, maleico, fumárico, tartárico o sus derivados, *p*-toluensulfónico, metansulfónico, canforsulfónico, etc.

20 Los solvatos fisiológicamente aceptables, en particular hidratos, de los derivados de sulfonamida de fórmula general (If) o de las sales fisiológicamente aceptables correspondientes pueden ser preparados por métodos conocidos en el arte de la técnica.

25 Durante alguna de las secuencias sintéticas descritas o en la preparación de los reactivos adecuados utilizados puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en algunas de las moléculas utilizadas. Esto puede llevarse a cabo mediante el uso de grupos protectores convencionales tales como los descritos en la bibliografía [Protective groups in Organic
30 Chemistry, ed J. F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & sons, 1991]. Los grupos protectores pueden ser eliminados en el conveniente estadio posterior

por métodos conocidos en el arte de la técnica. Las descripciones bibliográficas respectivas se incorporan por referencia y forman parte de la revelación.

- 5 Si los derivados de sulfonamida de fórmula general (If) se obtienen en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereómeros, dichas mezclas pueden separarse mediante procedimientos estándar conocidos en el arte de la técnica, por ej. métodos cromatográficos o cristalización con agentes quirales.
- 10 Si uno o más de los residuos R^{2g} - R^{9g} representan un radical alquilo, que está sustituido por uno o más sustituyentes, a menos que se defina lo contrario, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxí, flúor, cloro, bromo y trifluorometil.
- 15 Si R^{1g} representa un radical cicloalifático saturado o insaturado, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, el cual está sustituido por uno o más sustituyentes y/o si comprende un sistema anular cicloalifático mono- o bicíclico saturado o insaturado, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, el cual está sustituido por uno o
- 20 más sustituyentes, a menos que se defina lo contrario, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxí, flúor, cloro, bromo, alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, alcoxi C_1 - C_6 lineal o ramificado, perfluoroalquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C_1 - C_6 lineal o ramificado y bencilo, preferiblemente del grupo consistente en alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado y
- 25 bencilo. Los heteroátomos del radical cicloalifático y/o del sistema de anillo cicloalifático mono o bicíclico pueden, independientemente unos de otros, seleccionarse preferiblemente del grupo consistente en nitrógeno, azufre y oxígeno, más preferiblemente nitrógeno como heteroátomo.
- 30 Si R^{8g} y R^{9g} junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado, que puede contener al menos un heteroátomo más como miembro de anillo, el cual está sustituido por uno o más sustituyentes y/o

condensado con un sistema anular cicloalifático mono o bicíclico saturado o no saturado, que puede contener al menos un heteroátomo como miembro de anillo, el cual está sustituido por uno o más sustituyentes, a menos que se defina lo contrario, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo

5 consistente en hidroxí, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, perfluoroalquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado y bencilo, preferiblemente del grupo consistente en alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y bencilo. Si el anillo heterocíclico contiene uno o más

10 heteroátomos adicionales y/o si uno o ambos anillos mono o bicíclicos contienen uno o más heteroátomos, estos heteroátomos pueden, independientemente unos de otros, seleccionarse preferiblemente del grupo consistente en nitrógeno, azufre y oxígeno, más preferiblemente nitrógeno como heteroátomo.

Si A⁹ representa un sistema de anillo aromático mono o policíclico, que está

15 sustituido por uno o más sustituyentes, y que puede enlazarse vía un grupo alquilenó, alquenileno o alquinileno opcionalmente al menos monosustituido y/o puede contener al menos un heteroátomo como miembro de anillo, a menos que se defina lo contrario, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente

20 seleccionarse del grupo consistente en hidroxí, halógeno, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, perfluoroalquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, radical fenilo opcionalmente al menos monosustituido y heteroarilo de 5 o 6 miembros, preferiblemente del grupo

25 consistente en halógeno, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, fenilo opcionalmente al menos monosustituido y heteroarilo de 5 o 6 miembros, más preferiblemente del grupo consistente en flúor, cloro, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, radical fenilo

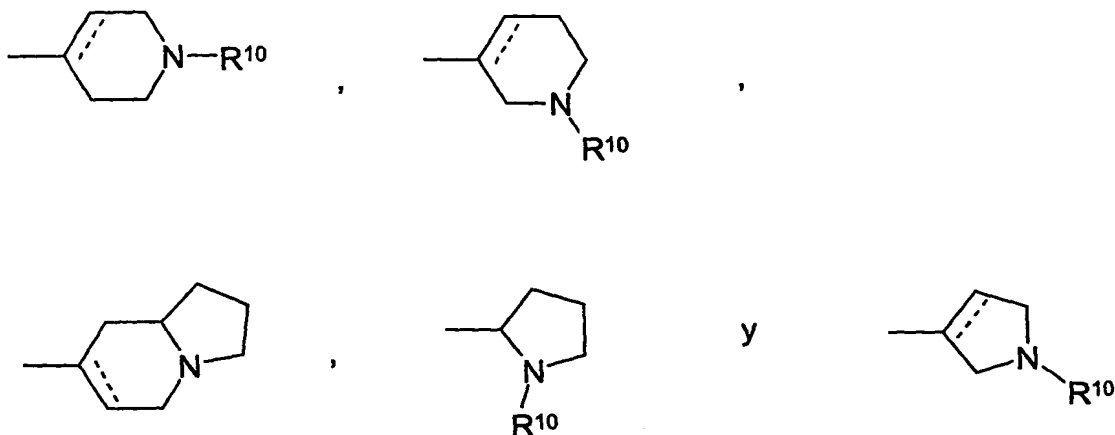
30 opcionalmente al menos monosustituido y heteroarilo de 5 o 6 miembros. Si uno o más de los anillos del sistema de anillo aromático mono o policíclico contiene uno o más heteroátomos, estos heteroátomos – como los heteroátomos del radical heteroarilo de 5 o 6 miembros antes mencionado – pueden seleccionarse

preferiblemente del grupo consistente en nitrógeno, azufre y oxígeno. Si el radical fenilo antes mencionado está él mismo sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente

en flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, alquiltio C₁-C₆ lineal o ramificado, un radical trifluorometil, un radical ciano y un radical NR^{12g}R^{13g}, en la cual R^{12g} y R^{13g}, idénticos o diferentes, representan hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado.

5 Si el grupo alquileo, alquenileno o alquinileno antes mencionado está sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxi, halógeno, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, perfluoroalquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,
10 perfluoroalcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado o un radical fenilo opcionalmente al menos monosustituido. Si dicho radical fenilo está él mismo sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, alquiltio C₁-C₆ lineal o ramificado, un radical trifluorometil,
15 un radical ciano y un radical NR^{12g}R^{13g}, en la cual R^{12g} y R^{13g}, idénticos o diferentes, representan hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado.

Son preferidos derivados de sulfonamidas de fórmula general (I_g), en la cual R¹⁹ representa un radical -NR^{8g}R^{9g} o un radical cicloalifático de 5 o 6 miembros saturado
20 o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, el cual puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener
opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, en el cual el (los)
25 anillo(s) es/son de 5 o 6 miembros, preferiblemente un radical -NR^{8g}R^{9g} o un radical seleccionado del grupo consistente en



5 en la cual, si está presente, la línea de puntos representa un enlace químico opcional y R¹⁰ representa hidrógeno, un radical alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o un radical bencilo, preferiblemente hidrógeno o un radical alquilo C₁-C₂, y R^{2g}-R^{9g}, Ag y ng se definen como anteriormente.

10 También se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ig), en la cual R^{2g}, R^{3g}, R^{4g}, R^{5g}, R^{6g} representa hidrógeno o un radical alqu(en/in)ilo C₁-C₆ lineal o ramificado, preferiblemente hidrógeno.

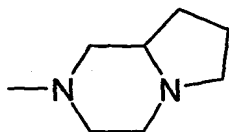
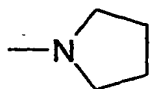
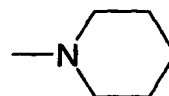
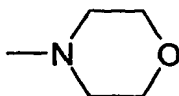
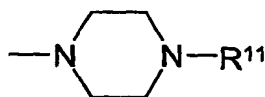
15 También se prefiere el uso de derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ig), en la cual R^{7g} representa hidrógeno o un radical alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, preferiblemente hidrógeno o un radical alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, más preferiblemente hidrógeno o un radical alquilo C₁-C₂ y R^{1g}-R^{6g}, R^{8g}, R^{9g}, Ag y ng se definen como anteriormente.

20 Además, también se prefiere el uso de derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ig), en la cual R^{8g} y R^{9g}, idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un radical alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, o

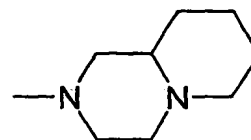
R^{8g} y R^{9g} junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, saturado o no saturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener al menos un heteroátomo más como miembro del anillo y/o puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, en el cual el (los) anillo(s) es/son de 5, 6 o 7 miembros y R^{1g} - R^{7g} , Ag y ng se definen como anteriormente.

Particularmente preferido es el uso de derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ig), en la cual R^{8g} y R^{9g} , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un radical alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, preferiblemente un radical alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, o

R^{8g} y R^{9g} junto con el átomo puente de nitrógeno forman un radical seleccionado del grupo consistente en

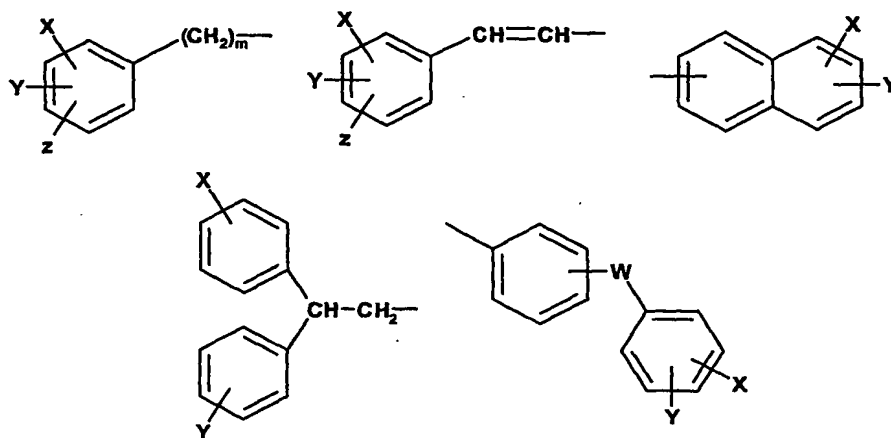


y



en la cual R^{11} representa hidrógeno, un radical alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado o un radical bencilo, preferiblemente hidrógeno, o un radical alquilo C_1 - C_2 , y R^{1g} - R^{9g} , Ag y ng se definen como anteriormente.

Además, se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (I_g) en la cual A⁹ representa un sistema de anillo aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, en el cual el (los) anillo(s) tiene(n) 5 o 6 miembros, que puede(n) enlazarse vía un grupo alquileno C₁-C₆ opcionalmente al menos monosustituido, un grupo alquenileno C₂-C₆ opcionalmente al menos monosustituido o un grupo alquinileno C₂-C₆ opcionalmente al menos monosustituido y/o puede(n) contener al menos un heteroátomo como miembro de anillo, preferiblemente un sistema de anillo aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, en el cual el (los) anillo(s) tiene(n) 5 o 6 miembros y en el cual uno o más de los anillos contiene(n) al menos un heteroátomo, o un radical seleccionado del grupo consistente en



en el cual X, Y, Z son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, alquiltio C₁-C₆ lineal o ramificado, un radical trifluorometil, un radical ciano y un radical NR¹²R¹³, en la cual R¹² y R¹³, idénticos o diferentes, representan hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado.

W representa un enlace químico sencillo entre los dos anillos, un grupo CH₂, O, S o un radical NR¹⁴, en la cual R¹⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y

m es 0, 1, 2, 3 o 4

y R^{19} - R^{19} se definen como anteriormente.

5 Los mas preferidos son los derivados de sulfonamidas seleccionados del grupo consistente en:

[1] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-7-il]naftaleno-1-sulfonamida.

10 [2] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-7-il]-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida.

[3] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-7-il]-4-fenilbencenosulfonamida.

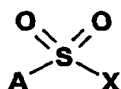
[4] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-7-il]-6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida
y sus correspondientes sales y solvatos.

15 La presente invención se refiere igualmente a las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula general (I_g), en particular las sales de adición de ácidos minerales tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico y con ácidos orgánicos tales como los ácidos cítrico, maleico, fumárico, tartárico o sus derivados, *p*-toluensulfónico, metansulfónico,
20 camforsulfónico, etc.

A continuación los sustituyentes R^1 - R^7 , A y n en las fórmulas generales IIg y IIIg representan R^{1g} - R^{7g} , A^g y ng.

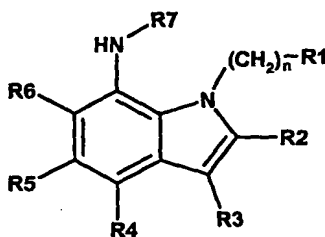
Los derivados de fórmula general (Ig), en la cual R^{1g} - R^{9g} , ng y A^g tienen la significación indicada anteriormente, pueden ser preparados preferiblemente de forma que

Al menos un compuesto de fórmula general (IIg,



(II)

en la cual A tiene la significación mencionada anteriormente en la fórmula general (Ig) y X es un grupo saliente aceptable, preferiblemente un átomo de halógeno, más preferiblemente cloro; reacciona con al menos un 7-aminoindol sustituido de fórmula general (IIIg)



(IIIg)

en la cual R_1 - R_7 y n tienen la significación mencionada anteriormente, o uno de sus derivados adecuadamente protegido, y, en su caso, se eliminan los grupos protectores para obtener el derivado de sulfonamidas de fórmula (Ig)

correspondiente, que puede purificarse y/o aislarse mediante métodos convencionales conocidos en el arte de la técnica.

5 La reacción entre los compuestos de fórmula general (IIg) y (IIIg) suele llevarse a cabo en presencia de un medio de reacción orgánico tal como un éter dialquílico, en particular éter dietílico, o un éter cíclico, en particular tetrahydrofurano o dioxano, un hidrocarburo orgánico halogenado, en particular cloruro de metileno o cloroformo, un alcohol, en particular metanol o etanol, un disolvente dipolar aprótico, en particular acetonitrilo, piridina o
10 dimetilformamida, o cualquier otro medio de reacción adecuado. Naturalmente, también pueden utilizarse mezclas de al menos dos de las clases de compuestos mencionadas o de al menos dos compuestos de una clase.

15 La reacción se efectúa preferentemente en presencia de una base adecuada, por ej. una base inorgánica como los hidróxidos y carbonatos de metales alcalinos o bien en presencia de una base orgánica, en particular trietilamina o piridina.

20 Las temperaturas de reacción más adecuadas varían entre 0°C y la temperatura ambiente, es decir, aproximadamente 25 °C, y el tiempo de reacción está comprendido preferiblemente entre 5 minutos y 24 horas.

25 El derivado de sulfonamida de fórmula general (Ig) resultante puede ser purificado y/o aislado de acuerdo con métodos convencionales conocidos en el arte de la técnica.

30 Preferiblemente, los derivados de sulfonamida de fórmula general (Ig) pueden aislarse evaporando el medio de reacción, añadiendo agua y en su caso ajustando el pH para que se obtenga como un sólido que pueda aislarse por filtración; o bien puede extraerse con un disolvente inmiscible en agua como el cloroformo y purificarse por cromatografía o recristalización de un disolvente adecuado.

Los compuestos de fórmula general (IIg) son asequibles comercialmente o pueden ser preparados según métodos estándar conocidos en el arte de la técnica, por ej. por métodos análogos a los descritos en la bibliografía [E.E. Gilbert, *Synthesis*, **1969**, 1, 3]. Los compuestos de fórmula general (IIIg)

5 pueden también ser preparados según métodos estándar conocidos en el arte de la técnica, como por ejemplo métodos análogos a los descritos en: [Abou-Gharbia, Magid; Patel, Usha; Tokolics, Joseph; Freed, Meier. *European Journal of Medicinal Chemistry* (1988), 23(4), 373-7].

10 Los nuevos derivados de sulfonamida de fórmula general (Ig), en la cual R_{1g} , ng y Ag tienen la significación indicada anteriormente y R^{7g} representa un radical alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, también pueden prepararse por alquilación de un derivado de sulfonamida de fórmula general (Ig), cual R^{1g} - R^{6g} , ng y Ag tienen la significación indicada
15 anteriormente y R^{7g} representa un átomo de hidrógeno, con un halogenuro de alquilo o un sulfato de dialquilo.

La reacción de alquilación se efectúa preferentemente en presencia de una base adecuada tal como los hidróxidos y/o carbonatos de metales alcalinos, hidruros metálicos, alcóxidos tales como metóxido sódico o terbutóxido
20 potásico, compuestos organometálicos tales como butillitio o terbutillitio, en presencia de un medio de reacción orgánico tal como un éter dialquílico, en particular éter dietílico, o un éter cíclico, en particular tetrahydrofurano o dioxano, un hidrocarburo, en particular tolueno, un alcohol, en particular
25 metanol o etanol, un disolvente dipolar aprótico, en particular acetonitrilo, piridina o dimetilformamida, o cualquier otro medio de reacción adecuado. Naturalmente, también pueden utilizarse mezclas de al menos dos de las clases de compuestos mencionadas o de al menos dos compuestos de una clase.

30

Las temperaturas de reacción más adecuadas varían entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción, y los tiempos de reacción están comprendidos preferiblemente entre 1 y 24 horas.

El derivado de sulfonamida resultante de fórmula general (Ig) puede ser aislado preferiblemente por filtración, concentrando el filtrado a presión reducida, añadiendo agua y en su caso ajustando el pH para que se obtenga como un sólido que pueda aislarse por filtración; o bien puede extraerse con un disolvente inmiscible en agua como el cloroformo y purificarse por cromatografía o recristalización de un disolvente adecuado.

Las sales farmacológicamente aceptables de los compuestos de fórmula general (Ig) se pueden preparar mediante métodos convencionales conocidos en el arte de la técnica, preferiblemente por reacción con un ácido mineral tal como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico o con ácidos orgánicos tales como los ácidos cítrico, maleico, fumárico, tartárico o sus derivados, *p*-toluensulfónico, metansulfónico, etc., en un disolvente apropiado tal como metanol, etanol, éter dietílico, acetato de etilo, acetonitrilo o acetona obteniéndose con las técnicas habituales de precipitación o cristalización de las sales correspondientes.

Las sales fisiológicamente aceptables preferidas de los derivados de sulfonamida de fórmula general (Ig) son las sales aditivas de ácidos minerales tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico y de ácidos orgánicos tales como los ácidos cítrico, maleico, fumárico, tartárico o sus derivados, *p*-toluensulfónico, metansulfónico, canforsulfónico, etc.

Los solvatos fisiológicamente aceptables, en particular hidratos, de los derivados de sulfonamida de fórmula general (Ig) o de las sales fisiológicamente aceptables correspondientes pueden ser preparados por métodos conocidos en el arte de la técnica.

Durante alguna de las secuencias sintéticas descritas o en la preparación de los reactantes adecuados utilizados puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en algunas de las moléculas utilizadas. Esto puede llevarse a cabo mediante el uso de grupos protectores convencionales

tales como los descritos en la bibliografía [Protective groups in Organic Chemistry, ed J. F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & sons, 1991]. Los grupos protectores pueden ser eliminados en el conveniente estadio posterior por métodos conocidos en el arte de la técnica. Las descripciones bibliográficas respectivas se incorporan por referencia y forman parte de la revelación.

Si los derivados de sulfonamida de fórmula general (Ig) se obtienen en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diasterómeros, dichas mezclas pueden separarse mediante procedimientos estándar conocidos en el arte de la técnica, por ej. métodos cromatográficos o cristalización con agentes quirales.

Si uno o más de los residuos R^{2h} - R^{8h} representa un radical alqu(en/in)ilo, sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxí, halógeno, alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, alcoxi C_1 - C_6 lineal o ramificado, perfluoroalquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C_1 - C_6 lineal o ramificado o un radical fenilo opcionalmente al menos monosustituido. Si dicho radical fenilo está él mismo sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en flúor, cloro, bromo, alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, alcoxi C_1 - C_6 lineal o ramificado, alquiltio C_1 - C_6 lineal o ramificado, un radical trifluorometil, un radical ciano y un radical $NR^{11h}R^{12h}$, en la cual R^{11h} y R^{12h} , idénticos o diferentes, se definen como R^{7h} y R^{8h} .

Si R^{1h} representa un radical cicloalifático saturado o insaturado, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, el cual está sustituido por uno o más sustituyentes y/o si comprende un sistema anular cicloalifático mono- o bicíclico saturado o insaturado, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, el cual está sustituido por uno o más sustituyentes, a menos que se defina lo contrario, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxí, flúor, cloro,

bromo, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, perfluoroalquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado y bencilo, preferiblemente del grupo consistente en alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y bencilo. Los heteroátomos del radical cicloalifático y/o del sistema de anillo
5 cicloalifático mono o bicíclico pueden, independientemente unos de otros, seleccionarse preferiblemente del grupo consistente en nitrógeno, azufre y oxígeno, más preferiblemente nitrógeno como heteroátomo.

Si R^{7h} y R^{8h} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo
10 heterocíclico saturado o insaturado, que puede opcionalmente contener al menos un heteroátomo más como miembro de anillo, el cual está sustituido por uno o más sustituyentes y/o condensado con un sistema anular cicloalifático mono o bicíclico saturado o no saturado, que puede contener al menos un heteroátomo como
15 miembro de anillo, el cual está sustituido por uno o más sustituyentes, a menos que se defina lo contrario, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxilo, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, perfluoroalquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado y bencilo, preferiblemente del
20 grupo consistente en alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y bencilo. Si el anillo heterocíclico contiene uno o más heteroátomos adicionales y/o si uno o ambos anillos mono o bicíclicos contienen uno o más heteroátomos, estos heteroátomos pueden, independientemente unos de otros, seleccionarse preferiblemente del grupo consistente en nitrógeno, azufre y oxígeno, más preferiblemente nitrógeno como heteroátomo.

25 Si A^h representa, un radical alqu(en/in)ilo, sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, perfluoroalquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C₁-C₆ lineal o
30 ramificado o un radical fenilo opcionalmente al menos monosustituido. Si dicho radical fenilo está él mismo sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en flúor,

cloro, bromo, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, alquiltio C₁-C₆ lineal o ramificado, un radical trifluorometil, un radical ciano y un radical NR^{13h}R^{14h}, en la cual R^{13h} y R^{14h}, idénticos o diferentes, se definen como R^{7h} y R^{8h}.

5

Si B^h representa, un radical alqu(en/in)ilo, sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxil, halógeno, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, perfluoroalquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado o un radical fenilo opcionalmente al menos monosustituido. Si dicho radical fenilo está él mismo sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, alquiltio C₁-C₆ lineal o ramificado, un radical trifluorometil, un radical ciano y un radical NR^{15h}R^{16h}, en la cual R^{15h} y R^{16h}, idénticos o diferentes, se definen como R^{7h} y R^{8h}.

10

15

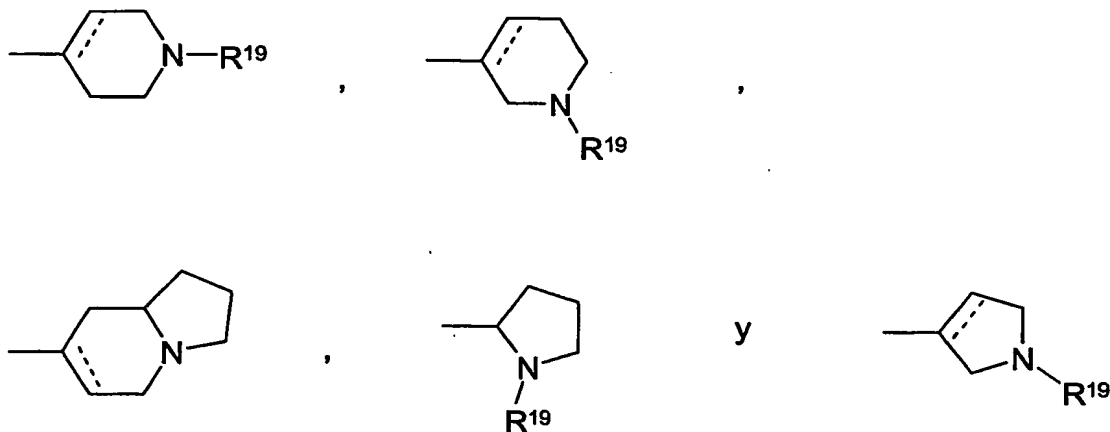
Si A^h y B^h junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquílico, saturado o no saturado pero no aromático, sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxil, halógeno, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, perfluoroalquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado o un radical fenilo opcionalmente al menos monosustituido. Si dicho radical fenilo está él mismo sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, alquiltio C₁-C₆ lineal o ramificado, un radical trifluorometil, un radical ciano y un radical NR^{17h}R^{18h}, en la cual R^{17h} y R^{18h}, idénticos o diferentes, se definen como R^{7h} y R^{8h}.

20

25

30

Son preferidos derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ih), en la cual R^{1h} representa un radical $-NR^{7h}R^{8h}$ o un radical cicloalifático de 5 o 6 miembros saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, el cual puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, en el cual el (los) anillo(s) es/son de 5 o 6 miembros, preferiblemente un radical $-NR^{7h}R^{8h}$ o un radical seleccionado del grupo consistente en



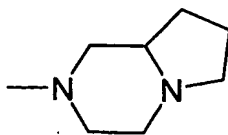
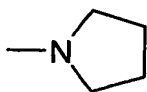
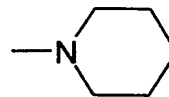
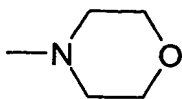
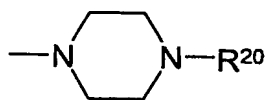
en la cual, si está presente, la línea de puntos representa un enlace químico opcional y R^{19} representa hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado o un radical bencilo, preferiblemente hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_2 , y $R^{2h}-R^{6h}$, A^h , B^h y nh se definen como anteriormente.

Además, también se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ih), en la cual R^{7h} y R^{8h} , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical alqueno C_2-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, o un radical alquino C_2-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, o

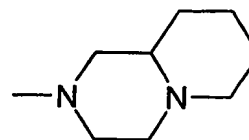
R^{7h} y R^{8h} junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, saturado o no saturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener al menos un heteroátomo más como miembro del anillo y/o puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, en el cual el (los) anillo(s) es/son de 5, 6 o 7 miembros y $R^{1h}-R^{6h}$, A^h , B^h y nh se definen como anteriormente.

Particularmente preferidos son derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ih), en la cual R^{7h} y R^{8h} , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, preferiblemente un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, o

R^{7h} y R^{8h} junto con el átomo puente de nitrógeno forman un radical seleccionado del grupo consistente en



y



en la cual R^{20} representa hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado o un radical bencilo, preferiblemente hidrógeno, o un radical alquilo C_1-C_2 , y $R^{1h}-R^{6h}$, A^h , B^h y nh se definen como anteriormente.

Además, se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ih) en la cual A^h y B^h , idénticos o diferentes, representan un radical alqu(en/in)ilo C_1-C_6 lineal o ramificado, preferiblemente un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, o A^h y B^h junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquílico, saturado o no saturado pero no aromático, sustituido por uno o más sustituyentes, preferiblemente un anillo cicloalquílico C_3-C_8 . Particularmente preferido un anillo ciclohexílico.

También se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ih), en la cual R^{2h} , R^{3h} , R^{4h} , R^{5h} y R^{6h} , idénticos o diferentes, independientemente representan un grupo hidrógeno, halogeno, ciano, nitro, C_{1-6} -alqu(en/in)il, C_{1-6} -alcoxi, C_{1-6} -alquiltio, hidroxil, trifluorometil, C_{3-8} -cicloalqu(en)il, C_{1-6} -alquilcarbonil, fenilcarbonil o un grupo $-NR^{9h}R^{10h}$ en el cual R^{9h} y R^{10h} se definen como R^{7h} y R^{8h} .

Los mas preferidos son los derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ih) seleccionados del grupo consistente en:

- [1] 1-ciclohexanosulfonil-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5-nitro-1H-indol
- [2] 5-cloro-1-ciclohexanosulfonil-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol
- [3] 5-amino-1-ciclohexanosulfonil-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol
- [4] Clorhidrato de 1-ciclohexanosulfonil-5-fluoro-3-(1,2,3,5,8,8a-hexahidro-indolizin-7-il)-1H-indol

y sus correspondientes sales y solvatos.

La presente invención se refiere igualmente a las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula general (Ih), en particular las sales

de adición de ácidos minerales tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico y con ácidos orgánicos tales como los ácidos cítrico, maleico, fumárico, tartárico o sus derivados, *p*-toluensulfónico, metansulfónico, camforsulfónico, etc.

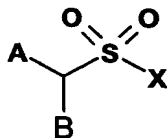
5

A continuación los sustituyentes R^1 - R^6 , A, B y n en las fórmulas generales IIh a IVh representan R^{1h} - R^{6h} , A^h , B^h y nh .

10

Los derivados de fórmula general (Ih), en la cual R^{1h} - R^{6h} , A^h , B^h y nh tienen la significación indicada anteriormente, pueden se preparados preferiblemente de forma que

Al menos un compuesto de fórmula general (IIh),

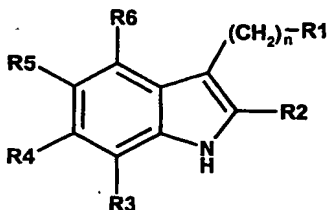


15

(IIh)

en la cual A y B tiene la significación mencionada anteriormente en la fórmula general (Ih) y X es un grupo saliente aceptable, preferiblemente un átomo de halógeno, más preferiblemente cloro; reacciona con al menos un indol sustituido de fórmula general (IIIh)

20



(IIIh)

en la cual R^1 - R^6 y n tienen la significación mencionada anteriormente, o uno de sus derivados adecuadamente protegido, y, en su caso, se eliminan los grupos protectores para obtener el derivado de sulfonamidas de fórmula (Ih) correspondiente, que puede purificarse y/o aislarse mediante métodos convencionales conocidos en el arte de la técnica.

La reacción se efectúa preferentemente en presencia de una base fuerte adecuada, por ej. Diisopropilamido de litio, butillitio, hidruro sódico o bis(trimetilsilil)amido sódico en un disolvente inerte como tetrahidrofurano, hexano, o dimetilformamida.

Las temperaturas de reacción más adecuadas varían entre -100°C y la temperatura ambiente y el tiempo de reacción está comprendido preferiblemente entre 5 minutos y 24 horas. Condiciones preferidas son hidruro sódico en dimetilformamida a 0°C

El derivado de sulfonamida de fórmula general (Ih) resultante puede ser purificado y/o aislado de acuerdo con métodos convencionales conocidos en el arte de la técnica.

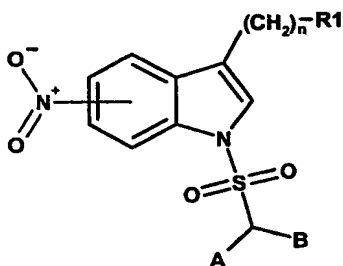
Preferiblemente, los derivados de sulfonamida de fórmula general (Ih) pueden aislarse evaporando el medio de reacción, añadiendo agua y en su caso ajustando el pH para que se obtenga como un sólido que pueda aislarse por filtración; o bien puede extraerse con un disolvente inmiscible en agua como el cloroformo y purificarse por cromatografía o recristalización de un disolvente adecuado.

Los compuestos de fórmula general (IIh) son asequibles comercialmente o pueden ser preparados según métodos estándar conocidos en el arte de la técnica, por ej. por métodos análogos a los descritos en la bibliografía [KHANNA, V.; TAMILSELVAN, P.; KALRA, S. J. S.; IQBAL, J.; Tetrahedron 1994, 35 (32), 5935-5938; L.N.Aristarkhova et al. J. Org.Chem. USSR 1970, 6,

2454-2458; E.E. Gilbert, *Synthesis*, **1969**, 1, 3]. Los compuestos de fórmula general (IIIh) pueden también ser preparados según métodos estándar conocidos en el arte de la técnica, por ej. métodos análogos a los descritos en la bibliografía. Substituted aromatic 5-HT_{1f} agonist WO9846570. Piperidine-indole compounds having 5-HT₆ affinity US6133287.

Las descripciones bibliográficas respectivas se incorporan por referencia y forman parte de la revelación.

Los derivados de sulfonamida de fórmula general (Ih), en la cual R^{2h}, R^{3h}, R^{4h}, R^{5h} o R^{6h} son un grupo amino por reducción del grupo nitro de derivados de fórmula general (IVh) por métodos conocidos en la técnica como por ejemplo: BRATTON, L. D.; ROTH, B. D.; TRIVEDI, B. K.; UNANGST, P. C.; *J Heterocycl Chem*, 2000, 37 (5), 1103-1108. FANGHAENEL, E.; CHTCHEGLOV, D.; *J Prakt Chem/Chem-Ztg*, 1996, 338 (8), 731-737. KUYPER, L. F.; BACCANARI, D. P.; JONES, M. L.; HUNTER, R. N.; TANSIK, R. L.; JOYNER, S. S.; BOYTOS, C. M.; RUDOLPH, S. K.; KNICK, V.; WILSON, H. R.; CADDELL, J. M.; FRIEDMAN, H. S.; ET AL.; *J Med Chem*, 1996, 39 (4), 892-903.



(IVh)

en la cual R¹-R⁶, A, B y n tienen la significación mencionada anteriormente, o uno de sus derivados adecuadamente protegido, y, en su caso, se eliminan los grupos protectores para obtener la amina de fórmula general (Ih) correspondiente, que puede purificarse y/o aislarse mediante métodos convencionales conocidos en el arte de la técnica.

Las descripciones bibliográficas respectivas se incorporan por referencia y forman parte de la revelación.

5

10 Las sales farmacológicamente aceptables de los compuestos de fórmula general (Ih) se pueden preparar mediante métodos convencionales conocidos en el arte de la técnica, preferiblemente por reacción con un ácido mineral tal como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico o con ácidos orgánicos tales como los ácidos cítrico, maleico, fumárico, tartárico o sus derivados, *p*-toluensulfónico, metansulfónico, etc., en un disolvente apropiado tal como metanol, etanol, éter dietílico, acetato de etilo, acetonitrilo o 15 acetona obteniéndose con las técnicas habituales de precipitación o cristalización de las sales correspondientes.

20 Las sales fisiológicamente aceptables preferidas de los derivados de sulfonamida de fórmula general (Ih) son las sales aditivas de ácidos minerales tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico y de ácidos orgánicos tales como los ácidos cítrico, maleico, fumárico, tartárico o sus derivados, *p*-toluensulfónico, metansulfónico, canforsulfónico, etc.

25 Los solvatos fisiológicamente aceptables, en particular hidratos, de los derivados de sulfonamida de fórmula general (Ih) o de las sales fisiológicamente aceptables correspondientes pueden ser preparados por métodos conocidos en el arte de la técnica.

30 Durante alguna de las secuencias sintéticas descritas o en la preparación de los reactantes adecuados utilizados puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en algunas de las moléculas utilizadas. Esto puede llevarse a cabo mediante el uso de grupos protectores convencionales tales como los descritos en la bibliografía [Protective groups in Organic

Chemistry, ed J. F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & sons, 1991]. Los grupos protectores pueden ser eliminados en el conveniente estadio posterior por métodos conocidos en el arte de la técnica. Las descripciones bibliográficas respectivas se incorporan por referencia y forman parte de la revelación.

Si los derivados de sulfonamida de fórmula general (Ih) se obtienen en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diasterómeros, dichas mezclas pueden separarse mediante procedimientos estándar conocidos en el arte de la técnica, por ej. métodos cromatográficos o cristalización con agentes quirales.

La combinación de sustancias activas según esta invención está constituida preferiblemente por 1-99 % en peso del componente (A) y 99-1 % en peso del componente (B), más preferiblemente 10-80 % en peso del componente (A) y 90-20 % en peso del componente (B), refiriendose estos porcentajes a la suma del peso de ambos componentes (A) y (B).

Otro aspecto de la presente invención es un medicamento que comprende una combinación inventiva de sustancias activas y opcionalmente uno o más adyuvantes farmacológicamente aceptables.

Dicho medicamento es particularmente adecuado para la regulación simultánea de los receptores de neuropéptido Y, preferiblemente de los receptores de neuropéptido Y5, y de los receptores de 5-HT₆, para la regulación del apetito, para el mantenimiento, incremento, o reducción del peso corporal, para la profilaxis y/o tratamiento de los desordenes relacionados con la ingestión de alimentos, preferiblemente para la profilaxis y/o tratamiento de obesidad, anorexia, caquexia, bulimia, diabetes, preferiblemente diabetes de tipo II (no insulino dependiente), o para la profilaxis y/o tratamiento de los desordenes del tracto gastrointestinal, preferiblemente del síndrome de colon irritable, para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos del sistema nervioso periférico,

trastornos del sistema nervioso central, artritis, epilepsia, ansiedad, pánico, depresión, trastornos cognitivos, trastornos de la memoria, enfermedades cardiovasculares, procesos de demencia senil, tales como, Alzheimer, Parkinson y/o Huntington, esquizofrenia, psicosis, hiperkinesia infantil (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder), dolor, síndrome hipertensivo, enfermedades inflamatorias, enfermedades inmunológicas, o para la mejora de la cognición.

Dicho medicamento es más particularmente adecuado para la regulación simultánea de los receptores de neuropéptido Y, preferiblemente de los receptores de neuropéptido Y5, y de los receptores de 5-HT₆, para la regulación del apetito, para el mantenimiento, incremento, o reducción del peso corporal, para la profilaxis y/o tratamiento de los desordenes relacionados con la ingestión de alimentos, preferiblemente para la profilaxis y/o tratamiento de obesidad, anorexia, caquexia, bulimia, diabetes, preferiblemente diabetes de tipo II (no insulino dependiente), o para la profilaxis y/o tratamiento de los desordenes del tracto gastrointestinal, preferiblemente del síndrome de colon irritable.

Otro aspecto de la presente invención es el uso de una combinación inventiva de sustancias activas para la fabricación de un medicamento para la regulación simultánea de los receptores de neuropéptido Y, preferiblemente de los receptores de neuropéptido Y5, y de los receptores de 5-HT₆, para la regulación del apetito, para el mantenimiento, incremento, o reducción del peso corporal, para la profilaxis y/o tratamiento de los desordenes relacionados con la ingestión de alimentos, preferiblemente para la profilaxis y/o tratamiento de obesidad, anorexia, caquexia, bulimia, diabetes, preferiblemente diabetes de tipo II (no insulino dependiente), o para la profilaxis y/o tratamiento de los desordenes del tracto gastrointestinal, preferiblemente del síndrome de colon irritable, para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos del sistema nervioso periférico, trastornos del sistema nervioso central, artritis, epilepsia, ansiedad, pánico, depresión, trastornos cognitivos, trastornos de la memoria, enfermedades cardiovasculares, procesos de demencia senil, tales como,

Alzheimer, Parkinson y/o Huntington, esquizofrenia, psicosis, hiperkinesia infantil (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder), dolor, síndrome hipertensivo, enfermedades inflamatorias, enfermedades inmunológicas, o para la mejora de la cognición.

5

Particularmente preferido es el uso de una combinación inventiva de sustancias activas para la fabricación de un medicamento para la regulación simultánea de los receptores de neuropéptido Y, preferiblemente de los receptores de neuropéptido Y5, y de los receptores de 5-HT₆, para la regulación del apetito, para el mantenimiento, incremento, o reducción del peso corporal, para la profilaxis y/o tratamiento de los desordenes relacionados con la ingestión de alimentos, preferiblemente para la profilaxis y/o tratamiento de obesidad, anorexia, caquexia, bulimia, diabetes, preferiblemente diabetes de tipo II (no insulino dependiente), o para la profilaxis y/o tratamiento de los desordenes del tracto gastrointestinal, preferiblemente del síndrome de colon irritable.

10

15

Los expertos en el estado de la técnica entienden que los componentes (A) y (B) de la combinación de sustancias activas según la presente invención pueden administrarse simultáneamente o secuencialmente uno con otro, por lo que en cada caso los componentes (A) y (B) pueden administrarse por vías idénticas o distintas, por ejemplo, oralmente o parenteralmente.

20

Preferiblemente, ambos compuestos (A) y (B) se administran simultáneamente por una misma vía de administración.

25

Otro aspecto de la presente invención son formulaciones farmacéuticas en diferentes formas farmacéuticas, que comprende una combinación inventiva de sustancias activas, y opcionalmente uno o más adyuvantes farmacológicamente aceptables.

30

Como bien saben los expertos en el estado de la técnica, las formulaciones farmacéuticas pueden, dependiendo de su vía de administración, contener también una o más sustancias auxiliares conocidas en el estado de la técnica.

5 Las formulaciones farmacéuticas según la presente invención pueden elaborarse mediante procedimientos convencionales conocidos en el arte de la técnica, por ejemplo a partir de los índices de: „Pharmaceutics: the Science of Dosage Forms“, Second Edition, Aulton, M.E. (Ed.) Churchill Livingstone, Edinburgh (2002); „Encyclopedia of Pharmaceutical Technology“, Second
10 Edition, Swarbrick, J. and Boylan J.C. (Eds.), Marcel Dekker, Inc. New York (2002); „Modern Pharmaceutics“, Fourth Edition, Banker G.S. y Rhodes C.T. (Eds.) Marcel Dekker, Inc. New York 2002 y „The Theory and Practice of Industrial Pharmacy“, Lachman L., Lieberman H. and Kanig J. (Eds.), Lea & Febiger, Philadelphia (1986). Las descripciones respectivas se incorporan aquí
15 por referencia y forman parte de la presentación.

Formulaciones farmacéuticas preferidas son formas farmacéuticas sólidas,
— preferiblemente comprimidos, comprimidos masticables, gomas de mascar, grageas, cápsulas, supositorios, preparaciones en polvo, sistemas terapéuticos
20 transdérmicos, sistemas terapéuticos transmucosales, preferiblemente comprimidos o cápsulas.

Formulaciones farmacéuticas también preferidas son formas farmacéuticas líquidas o semi-líquidas como gotas o como jugo, jarabe, solución, emulsión,
25 suspensión, preferiblemente gotas o soluciones.

En una modalidad preferida adicional, las formulaciones farmacéuticas están en forma de múltiples partículas, preferiblemente microcomprimidos, microcápsulas, microesferoides, gránulos, cristales o pelotillas (pellets),
30 opcionalmente comprimidos en un comprimido, llenados en una cápsula o suspendidos en un líquido adecuado.



Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención son particularmente adecuados para la aplicación oral, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intratecal, epidural, bucal, sublingual, pulmonar, rectal, transdérmica, nasal o intracerebroventricular, más particularmente para la aplicación oral, intravenosa o intraperitoneal.

En una realización de la presente invención, la formulación farmacéutica comprende al menos uno de los componentes de la combinación sustancia activa (A) y (B) al menos parcialmente en una forma retardada.

Al incorporar uno o ambos de estos componentes (A) y (B) al menos parcialmente o completamente en una forma de liberación retardada, es posible alargar la duración de su efecto, permitiendo los efectos beneficiosos de dicha forma de liberación retardada, por ejemplo el mantenimiento de las concentraciones en sangre.

Formas de liberación retardadas adecuadas, así como materiales y métodos para su preparación, son conocidos en el arte de la técnica, por ejemplo a partir de los índices de „Modified-Release Drug Delivery Technology“, Rathbone, M.J. Hadgraft, J. y Roberts, M.S. (Eds.), Marcel Dekker, Inc., New York (2002); „Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology“, Wise, D.L. (Ed.), Marcel Dekker, Inc. New York, (2000); „Controlled Drug Delivery“, Vol. I, Basic Concepts, Bruck, S.D. (Ed.), CRC Press Inc., Boca Raton (1983) y de Takada, K. and Yoshikawa, H., „Oral Drug delivery“, Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, Mathiowitz, E. (Ed.), John Wiley & Sons, Inc., New York (1999), Vol. 2, 728-742; Fix, J., „Oral drug delivery, small intestine and colon“, Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, Mathiowitz, E. (Ed.), John Wiley & Sons, Inc., New York (1999), Vol. 2, 698-728. Las descripciones bibliográficas respectivas se incorporan aquí por referencia y forman parte de la presentación.

Si la formulación farmacéutica según la presente invención comprende al menos uno de los componentes (A) y (B) al menos parcialmente en forma de liberación retardada, dicha liberación retardada puede preferiblemente conseguirse mediante la aplicación de al menos una cubierta o provisión de matriz que comprenda al menos un material de liberación retardante.

El material de liberación retardante se basa preferiblemente en un polímero natural, semisintético o sintético, no hidrosoluble, opcionalmente modificado, o en una cera, o grasa, o alcohol graso, o ácido graso natural, semisintético o sintético, o en una mezcla de al menos dos de los compuestos arriba mencionados.

Los polímeros no hidrosolubles utilizados para fabricar el material de liberación retardante se basan preferiblemente en una resina acrílica, que se selecciona preferiblemente a partir del grupo de los poli(met)acrilatos, más preferiblemente de los polialquilo(C₁₋₄)(met)acrilatos, polidialquilamino(C₁₋₄)alquilo(C₁₋₄)(met)acrilatos y/o copolímeros o mezclas de ellos, y, más preferiblemente aún, de los copolímeros del etilacrilato y el metilmetacrilato con una relación molar monomérica 2:1 (Eudragit NE30D®), copolímeros del etilacrilato, metilmetacrilato y cloruro de trimetilamonioetilmetacrilato con una relación molar monomérica 1:2:0,1 (Eudragit RS®), copolímeros del etilacrilato, metilmetacrilato y cloruro de trimetilamonioetilmetacrilato con una relación molar monomérica 1:2:0,2 (Eudragit RL®), o una mezcla de al menos dos de los copolímeros arriba mencionados. Estos materiales de recubrimiento están disponibles comercialmente como dispersiones acuosas de látex al 30 % p., es decir, como Eudragit RS30D®, Eudragit NE30D® o Eudragit RL30D®, y también pueden utilizarse como tales a efectos de recubrimiento.

En otra realización, el material de liberación retardada se basa en derivados no hidrosolubles de celulosa, preferiblemente alquilcelulosa, prefiriéndose en especial la etilcelulosa o los ésteres de celulosa, por ejemplo, acetatocelulosa.

Las dispersiones de etilcelulosa acuosa están disponibles comercialmente, por ejemplo, con las marcas Aquacoat® o Surelease®.

Como ceras, grasas o alcoholes grasos naturales, semisintéticos o sintéticos, el material de liberación retardante puede basarse en cera de carnauba, cera de abejas, glicerolmonoestearato, glicerolmonobehenato, glicerolditripalmitoestearato, cera microcristalina, alcohol cetílico, alcohol cetilestearílico o una mezcla de al menos dos de estos componentes.

Los polímeros de material de liberación retardante arriba mencionados, también pueden incorporar un plastificante convencional, fisiológicamente aceptable en cantidades conocidas en el arte de la técnica.

Ejemplos de plastificantes adecuados son diésteres lipofílicos de un ácido dicarboxílico alifático o aromático C₆-C₄₀ y un alcohol alifático C₁-C₈, como por ejemplo, dibutilftalato, dietilftalato, dibutilsebacato o dietilsebacato, ésteres hidrofílicos o lipofílicos del ácido cítrico, por ejemplo, trietilcitrato, tributilcitrato, acetiltributilcitrato o acetiltriethylcitrato, polietilenglicoles, propilenglicoles, ésteres del glicerol, por ejemplo, triacetina, Myvacet® (mono y diglicéridos acetilados, C₂₃H₄₄O₅ a C₂₅H₄₇O₇), triglicéridos de cadena media (Miglyol®), ácido oleico o mezclas de al menos dos de los mencionados plastificantes.

Las dispersiones acuosas de Eudragit RS® y, opcionalmente, de Eudragit RL® contienen principalmente trietilcitrato. El material de liberación retardada puede incorporar uno o más plastificantes en cantidad de, por ejemplo, 5 a 50 % p. en función de la cantidad de polímero(s) utilizada.

El material de liberación retardante también puede contener otras sustancias auxiliares convencionales conocidas en el arte de la técnica, por ejemplo, lubricantes, pigmentos coloreados o surfactantes.

La formulación farmacéutica de la presente invención también puede comprender al menos uno de los componentes (A) y (B) cubierto con una cubierta entérica que se disuelve en función del pH. Debido a esta cubierta, toda o sólo una parte de la formulación farmacéutica puede pasar por el estómago sin disolverse y los componentes (A) y/o (B) sólo se liberarán en el tracto intestinal. El cubierta entérica se disuelve preferiblemente a un pH entre 5 y 7,5.

El cubierta entérica puede basarse en cualquier material entérico conocido en el arte de la técnica, por ejemplo, en copolímeros del ácido metacrílico/metilmetacrilato con una relación molar monomérica 1:1 (Eudragit L[®]), copolímeros del ácido metacrílico/metilmetacrilato con una relación molar monomérica de 1:2 (Eudragit S[®]), copolímeros del ácido metacrílico/etilacrilato con una relación molar monomérica de 1:1 (Eudragit L30D-55[®]), copolímeros del ácido metacrílico/metilacrilato/metilmetacrilato con una relación molar monomérica de 7:3:1 (Eudragit FS[®]), shellac, hidroxipropilmetilcelulosa-acetatosuccinato, acetatocelulosa-ftalatos o una mezcla de al menos dos de estos componentes que también pueden utilizarse opcionalmente en combinación con los poli(met)acrilatos no hidrosolubles, arriba mencionados, preferiblemente en combinación con Eudragit NE309D[®], Eudragit RL[®] y/o Eudragit RS[®].

Las cubiertas de las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden aplicarse a través de los procesos convencionales conocidos en el arte de la técnica, por ejemplo, de Johnson, J.L., „Pharmaceutical tablet coating“, Coatings Technology Handbook (Second Edition), Satas, D. and Tracton, A.A. (Eds), Marcel Dekker, Inc. New York, (2001), 863-866; Carstensen, T., „Coating Tablets in Advanced Pharmaceutical Solids“, Swarbrick, J. (Ed.), Marcel Dekker, Inc. New York (2001), 455-468; Leopold, C.S., „Coated dosage forms for colon-specific drug delivery“, Pharmaceutical Science & Technology Today, 2(5), 197-204 (1999), Rhodes, C.T. y Porter, S.C., Coatings, en Encyclopedia of Controlled Drug Delivery. Mathiowitz, E. (Ed.), John Wiley & Sons, Inc., New

York (1999), Vol. 1, 299-311. Las correspondientes descripciones se incorporan por referencia y forman parte de la presentación.

En otra realización, la formulación farmacéutica de la presente invención
5 contiene uno o ambos de los componentes (A) y (B) no sólo en forma de liberación retardada, sino también en forma no retardada. Mediante combinación con la forma de liberación inmediata, se consigue una dosis inicial elevada para la rápida instauración del efecto beneficioso. La liberación lenta de la forma de liberación retardada previene entonces que el efecto beneficioso
10 disminuya. Tal formulación farmacéutica es particularmente útil para el tratamiento de problemas agudos de la salud.

Esto puede conseguirse, por ejemplo, con una formulación farmacéutica que tenga al menos un recubrimiento de liberación inmediata que comprenda al
15 menos uno de los componentes (A) y (B) para aportar una rápida instauración del efecto beneficioso después de su administración al paciente.

Métodos farmacológicos:

MEDICIÓN DE LA INGESTIÓN DE ALIMENTO (MODELO CONDUCTUAL):

Se utilizan ratas W macho (200-270 g) procedentes de Harlan, S.A. Los animales son aclimatados en el estabulario durante al menos 5 días antes de someterlos a
25 cualquier tratamiento. Durante este periodo, los animales son alojados (en grupos de cinco) en jaulas translúcidas y tienen libre acceso a agua y comida. Al menos 24 horas antes de iniciar el tratamiento, los animales son alojados en jaulas individuales.

30 A continuación se determina el efecto de la combinación de sustancias activas y de cada uno de los componentes (A) y (B) sobre la ingestión de alimento en ratas en ayunas, como sigue:

Las ratas se mantienen en ayunas durante 23 horas en sus jaulas individuales. Tras este periodo, las ratas se distribuyen en cuatro grupos. A tres grupos se les administra por vía intraperitoneal una dosis del componente (A) (con vehículo), del
5 componente (B) (con vehículo) y de la combinación de sustancias activas (vehículo), respectivamente. Al cuarto grupo se les administra únicamente el vehículo de la misma forma.

Inmediatamente después, se deja a la rata en la jaula con comida pesada
10 previamente y se mide la ingestión de comida acumulada al cabo de 1, 2, 4 y 6 horas.

Este método de medición de la ingestión de alimento también está descrito en publicaciones de Kask y col., European Journal of Pharmacology 414 (2001),
215-224 y de Turnbull y col., Diabetes, Vol. 51, August 2002. Las descripciones
15 bibliográficas respectivas se incorporan por referencia y forman parte de la revelación.

Métodos farmacológicos

Estudios de binding al receptor del neuropéptido Y₅

5 Los métodos utilizados para la preparación de la membrana y el binding son similares a los descritos por Y. Hu, B.T. Bloomquist et al. En Y. Hu, B.T. Bloomquist et al., *The Journal of Biological Chemistry*, 1996, 271, 26315-26319, con modificaciones. Esta descripción bibliográfica se incorpora aquí por referencia y forma parte de la revelación. Células C6 fueron transfectadas con
10 el receptor Y₅ de rata. Las células se cultivaron bajo condiciones de cultivo estándar en placas de 150 cm² y recogidas mediante un raspador de goma y 10 ml de PBS. Se recogieron las células de cinco placas y se centrifugaron 2.500 g durante 5 min (4°C). El pellet se lavó por resuspensión en tampón de 3 ml (Tris-HCl 10 mM, pH 7,4), se homogeneizó con un homogeneizador Potter S, 10 recorridos a 600 rpm y se centrifugaron 48.000 g durante 20 min (4°C). El
15 pellet se resuspendió en tampón de membrana de 8 ml (Tris-HCl 25 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, KH₂PO₄ 1,2 mM, CaCl₂ 2,5 mM, MgSO₄ 1,2 mM, BSA 0,15 mg/ml, Bacitracina 0,5 mg/ml, pH 7,4) y se rehomogeneizó con el Potter S, 10 recorridos a 600 rpm. La concentración proteínica en la incubación fue de 40
20 µg/ml. El radioligando fue [¹²⁵I]-PYY (100 pM) en un volumen total de incubación de 200 µl. Tras incubar a 25°C durante 2 h, se detuvo la reacción por adición de 5 ml de tampón helado (Tris-HCl 25 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, KH₂PO₄ 1,2 mM, CaCl₂ 2,5 mM, MgSO₄ 1,2 mM, pH 7,4) y filtración rápida en un Harvester Brandell Cell utilizando filtros (Schleicher & Schuell GF 3362)
25 pretratados durante dos horas con polietilenimina al 0,5%. Los filtros se lavaron una vez con 5 ml de tampón helado. Los filtros se colocaron en viales de escintilación de plástico y se añadieron 5 ml de cóctel de escintilación Ecoscint H. La cantidad de radiactividad presente se determinó en un contador Wallac Winspectral 1414. El binding no específico se determina en presencia de 1 µM
30 de pNPY. Los ensayos se realizan por triplicado.

Binding al Neuropéptido Y₂

El protocolo experimental sigue el método de Y. Dumont et al., descrito en Y. Dumont, A. Fournier, S. St-Pierre, R. Quirion: Characterization of Neuropeptide Y Binding Sites in Rat Brain Preparations Using [¹²⁵I][Leu³¹, Pro³⁴]Peptide YY and [¹²⁵I]Peptide YY₃₋₃₆ as Selective Y1 and Y2 Radioligands. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1995, 272, 673-680] con ligeras modificaciones. Esta descripción bibliográfica se incorpora aquí por referencia y forma parte de la revelación.

Ratas Wistar macho se sacrifican por decapitación, los cerebros son extraídos rápidamente y disecado el hipocampo. La homogeneización se lleva a cabo en frío en el tampón: NaCl 120 mM, KCl 4,7 mM, CaCl₂ 2,2 mM, KH₂PO₄ 1,2 mM, MgSO₄ 1,2 mM, NaHCO₃ 25 mM, glucosa 5,5 mM, pH 7,4, mediante un homogeneizador Ultra-Turrax durante 15 segundos a 13.500 rpm. La relación entre el peso de tejido fresco y el volumen de tampón es de diez veces. La membrana se centrifuga durante 10 min a 48.000 g. El sobrenadante es descartado y el pellet se lava, resuspende y recentrifuga dos veces más. La resuspensión final de membrana se realiza en el tampón: NaCl 120 mM, KCl 4,7 mM, CaCl₂ 2,2 mM, KH₂PO₄ 1,2 mM, MgSO₄ 1,2 mM, NaHCO₃ 25 mM, glucosa 5,5 mM, BSA 0,1%, bacitracina 0,05%, pH 7,4, en una relación de 90 ml/g de tejido fresco. El radioligando empleado es [¹²⁵I]-PYY₃₋₃₆ a la concentración de 28 pM. Volumen de incubación: 500 µl. La incubación se lleva a cabo a 25°C durante 150 minutos y se termina por la filtración rápida en un Harvester Brandel Cell a través de filtros de fibra de vidrio de la marca Schleicher & Schuell GF 3362 pretratados con una solución de polietilenimina al 0,5 %. Los filtros se lavan en frío tres veces con tres mililitros del mismo tampón utilizado en la homogeneización. Los filtros son transferidos a viales y se añade a cada vial 5 ml de cóctel de centelleo líquido Ecoscint H. Los viales se dejan equilibrar durante varias horas antes de proceder a su conteo en un contador de centelleo Wallac Winspectral 1414. El binding no específico se



determina en presencia de 1 μ M de pNPY (Neuropéptido Y de origen porcino).
Los ensayos se realizan por triplicado.



BINDING AL RECEPTOR DE SEROTONINA 5HT₆

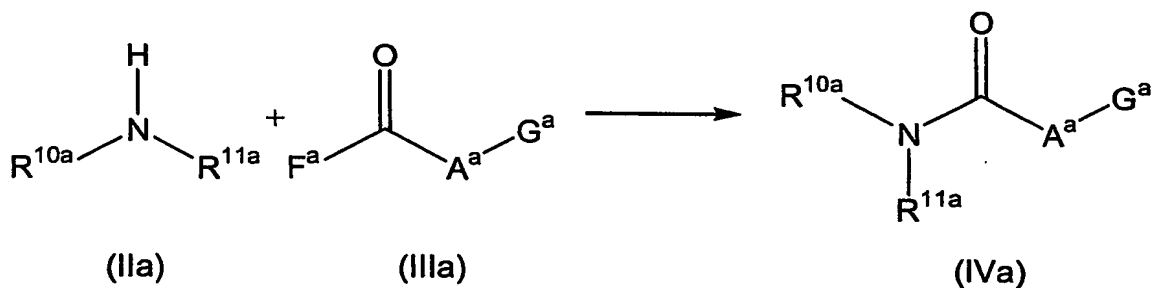
Membranas celulares de células HEK-293 que expresan el receptor recombinante humano 5HT₆ fueron suministradas por Receptor Biology. En
5 dichas membranas la concentración de receptor es de 2,18 pmol/mg proteína y la concentración de proteína es de 9,17 mg/ml. El protocolo experimental sigue el método de B. L. Roth y col [B. L. Roth, S. C. Craig, M. S. Choudhary, A. Uluer, F. J. Monsma, Y. Shen, H. Y. Meltzer, D. R. Sibley: Binding of Typical and Atypical Antipsychotic Agents to 5-Hydroxytryptamine-6 and
10 Hydroxytryptamine-7 Receptors. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1994, 268, 1403] con las siguientes ligeras modificaciones. La parte respectiva de la descripción bibliográfica se incorpora aquí como referencia y forma parte de la divulgación. La membrana comercial se diluye (dilución 1:40) con el tampón de binding: 50 mM Tris-HCl, 10 mM
15 MgCl₂, 0,5 mM EDTA (pH 7,4). El radioligando utilizado es [³H]-LSD a una concentración de 2,7 nM siendo el volumen final de 200 µl. La incubación se inicia por la adición de 100 µl de la suspensión de membrana, (≈ 22,9 µg proteína de membrana), y se prolonga durante 60 minutos a una temperatura de 37°C. La incubación se termina por la filtración rápida en un Harvester
20 Brandel Cell a través de filtros de fibra de vidrio de la marca Schleicher & Schuell GF 3362 pretratados con una solución de polietilenimina al 0,5 %. Los filtros se lavan tres veces con tres mililitros de tampón Tris-HCl 50 mM pH 7,4. Los filtros son transferidos a viales y se añade a cada vial 5 ml de cocktail de centelleo líquido Ecoscint H. Los viales se dejan equilibrar durante varias horas
25 antes de proceder a su conteo en un contador de centelleo Wallac Winspectral 1414. El binding no específico se determina en presencia de 100 µM de serotonina. Los ensayos se realizan por triplicado. Las constantes de inhibición (K_i, nM) se calculan por análisis de regresión no lineal utilizando el programa EBDALIGAND [Munson and Rodbard, *Analytical Biochemistry*, 1980, 107, 220],
30 que se incorpora aquí como referencia y forma parte de la divulgación.

La presente invención se ilustra más abajo mediante ejemplos. Dichas ilustraciones sólo se dan a modo de ejemplo y no limitan el espíritu general de la presente invención.

5 Ejemplos:

Preparación de los compuestos de fórmula general (Ia):

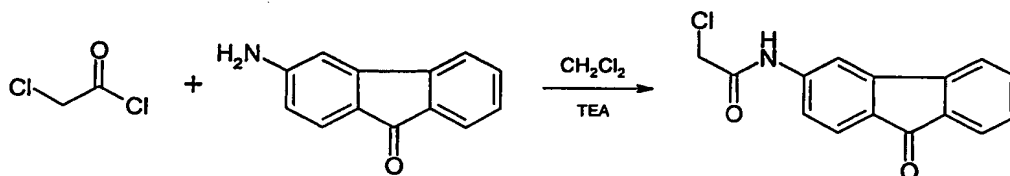
10 Metodo general para la obtención de haloamidas derivadas de fórmula general (IVa)



15 Las haloamidas empleadas para la obtención de los productos objeto nuestra invención son comerciales o bien han sido preparadas según el esquema 2, empleando métodos convencionales. Esencialmente se hacen reaccionar las aminas correspondientes con cloruro de cloroacetilo o con un derivado de fórmula general (IIIa), la reacción se efectúa empleando un disolvente orgánico usualmente diclorometano y una base usualmente trietilamina.

20 EJEMPLO A :

2-Cloro-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-acetamida

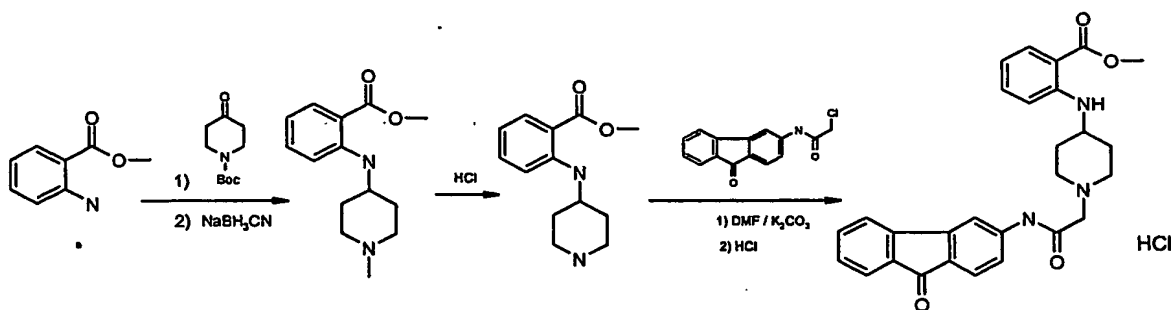


A una disolución de 3-amino-9-fluorenona (1.95 g, 10 mmoles), trietilamina (2,07 ml, 15 mmoles), en 25 ml de diclorometano seco, se enfría a 10° C y se adiciona gota a gota una disolución de cloruro de cloroacetilo (1,18g, 10,5 mmoles) en 10 ml de diclorometano seco, se deja en agitación durante 1 hora y una noche a tª ambiente. Se lava 2x30 ml de agua, seca sobre sulfato sódico y evapora. Se obtiene 2,63 g. (97%) de 2-cloro-N--(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-acetamida

¹H RMN (d₆-DMSO): 10.7 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.57 (m,3H), 7.50 (d,1H), 7.37(t,1H), 4,32(s, 2H)

EJEMPLO 6a :

2-{1-[(9-Oxo-9H-fluoren-3-ilcarbamoil)-metil]-piperidin-4-ilamino}benzoico ácido metil ester clorhidrato



a) 4-(2-metoxycarbonil-fenilamino)-piperidina-1- tert-butilcarboxilato.

Una disolución de 1-(*tert*-butiloxycarbonil)-4-piperidinona (2 g, 0.01 mol), antranilato de metilo (1.66 g, 0.011 mol) y ácido acético (1.4 ml, 0.022 mol) en tolueno seco (50 mL) se calentó a la temperatura de reflujo, eliminando el agua mediante destilación del azeótropo con un Dean-Stark, durante 30 horas. A continuación, la mezcla se enfrió y se concentró al vacío hasta la mitad de volumen. A la disolución resultante se adicionó NaBH₃CN (2 g, 0.032 mol) y THF seco (30 mL).

Seguidamente, se adicionó gota a gota durante una hora ácido acético (1 mL, 0.017 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (75 mL), se lavó con una disolución saturada de NaHCO_3 (4 x 25 mL) y con una disolución saturada de NaCl (25 mL), se secó y evaporó a sequedad. Se empleó este material crudo en el paso siguiente.

b) 2-(Piperidin-4-ilamino)-metil benzoato

Una disolución de 3,2 g del crudo anterior en 40 mL de acetato de etilo seco, se enfrió a 0° C. A continuación se adicionó una disolución 5 M de cloruro de hidrógeno en éter etílico (40 mL) y la mezcla resultante se mantuvo durante 4 horas a 0° C. Se evaporó el disolvente y el residuo se suspendió en agua y se alcalinizó con hidróxido sódico, se extrajo con cloroformo (3 x 20 mL), los extractos orgánicos combinados se lavan con agua, secan sobre sulfato sódico y se evaporaron. El crudo de reacción se pasó a través de una columna de cromatografía eluyendo con cloroformo: metanol 9:1.

Se obtiene así 1,45 g de un sólido amarillo.

IR (cm^{-1}) KBr.: 3349, 3232, 2941, 2812, 1686, 1578, 1518, 1436, 1253, 1162, 1079, 742.

P.F.: 113-115° C

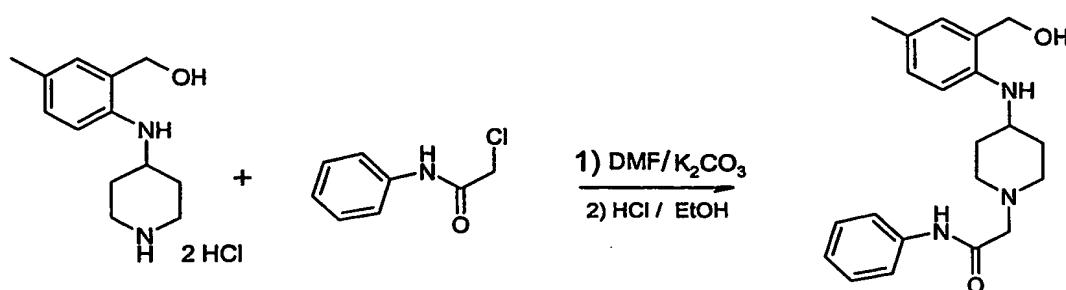
c) 2-{1-[(9-Oxo-9H-fluoren-3-ilcarbamoil)-metil]-piperidin-4-ilamino}benzoico ácido metil ester clorhidrato

Una mezcla de 2-(Piperidin-4-ilamino)-metil benzoato (1100 mg, 4.70 mmol), 2-Cloro-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-acetamida (1358 mg, 5 mmol) y K_2CO_3 (1380 mg, 10 mmol) en DMF (40 mL) se mantuvieron en agitación a 10° C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se tiró sobre

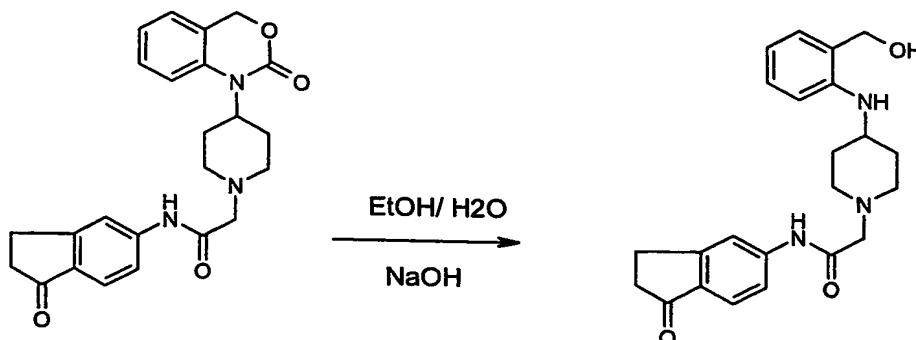
50 mL de agua y 100 mL de Acetato de etilo, se decantó la fase orgánica y se lavó con agua (3 x 50 mL), se secó sobre sulfato sódico y sobre la disolución orgánica se adicionó una disolución 2.8 M de cloruro de hidrógeno en etanol absoluto (1.80 mL), precipitó el clorhidrato, se filtró y se lavó con acetato de etilo. Se obtuvieron 1840 mg. sólido blanco. Rendimiento: 77%.

EJEMPLO 7a.

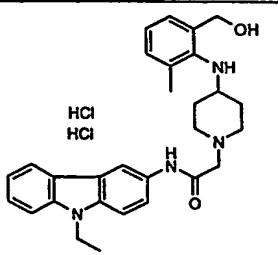
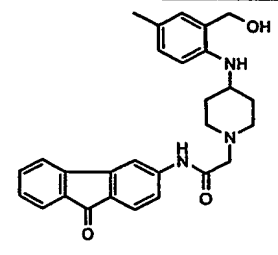
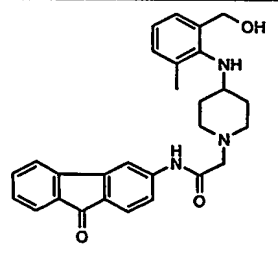
Preparación de : 2-[4-2(2-Hidroximetil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-fenil-acetamida.

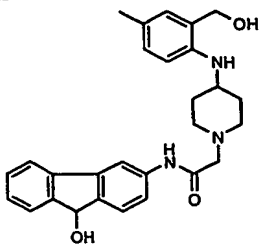
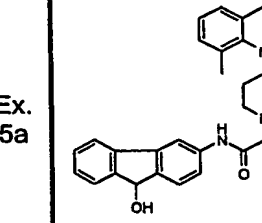
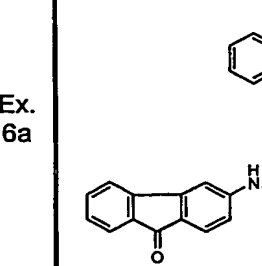


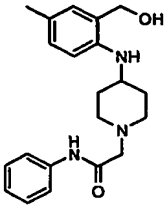
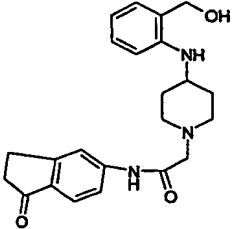
Una mezcla de 4-metil-(2-hidroximetilfenilamino)piperidina diclorhidrato (234mg, 0,80 mmol), 2-cloro-N-fenilacetamida (149 mg, 0,88 mmol) y K_2CO_3 (440 mg, 3.20 mmol) en DMF (10 mL) se mantuvieron en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se evapora el disolvente y a continuación se añadió H_2O (15 mL) y el precipitado formado se extrae con acetato de etilo, se lava con agua, se secó y evaporó a sequedad. El crudo cristaliza de acetato de etilo, que se filtra y seca . Se obtiene 178 mg. sólido blanco. Rendimiento: 63%.

EJEMPLO 8a.

- 5 A una suspensión de 2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(1-oxo-indan-5-il)-acetamida (25 mg , 0.06 mmols) en 5 mL de Etanol se le
adicionó 5 mL de hidróxido sódico 10 %, se calentó a 50° C durante 2 horas,
se enfrió, se evaporó el etanol y la fase acuosa, se neutralizó y se extrajo con
cloruro de metileno (2 x 15 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con agua,
10 se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El crudo de reacción se
pasó a través de una columna de silica gel, eluyendo con Acetato de etilo. Se
obtuvo un sólido blanco 15 mg, con un rendimiento del 64 %.

Ex. 1a		<p>N-(9-Etil-9H-carbazol-3-il)-2-[4-(2-hidroximetil-6-metil-fenilamino)-piperidin-il]acetamida dihidrocloridrato</p> <p>1H-RMN 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.3 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H) 2.1 (s, 4 H) 2.4 (s, 3 H) 3.2 (m, 2H) 3.5-4.1 (4 H) 4.2 (s, 2 H) 4.4 (m, 2 H) 4.7 (s, 2 H) 7.2 (m, 4 H) 7.4 (t, $J=7.7$ Hz, 1 H) 7.6 (d, $J=8.2$ Hz, 3 H) 8.0 (d, $J=7.7$ Hz, 1 H) 8.4 (s, 1 H) 10.3(s,1 H) 11.0 (s, 1 H)</p> <p>IR (KBr) : 3398, 2974, 1685, 1597, 1560, 1491, 1471, 1230,749.</p> <p>p.fusión :218-222 °C</p>
Ex. 2a		<p>2-[4-(2-Hidroximetil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-acetamida</p> <p>1H NMR (300 MHz, CDCl₃-d) δ ppm: 1.6 (m, 2 H) 2.2 (d, $J=13.9$ Hz, 2 H) 2.2 (s, 3 H) 2.5 (t, $J=10.2$ Hz, 2 H) 2.9 (d, $J=10.6$ Hz, 2 H) 3.2 (s, 2 H) 3.4 (m, 1 H) 4.7 (s, 2 H) 6.6 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 6.9 (d, $J=1.6$ Hz, 1 H) 7.0 (dd, $J=8.1, 1.7$ Hz, 1 H) 7.3 (m, 2 H) 7.5 (td, $J=7.4, 1.1$ Hz, 1 H) 7.6 (m, 3 H) 8.0 (d, $J=1.6$ Hz, 1 H) 9.5 (s, 1 H)</p> <p>IR (KBr): 3330, 3148, 1710, 1590, 1516, 1291, 1109, 980, 722</p> <p>p.fusión : 152 °C</p>
Ex. 3a		<p>2-[4-(2-Hidroximetil-6-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-acetamida</p> <p>1H NMR (300 MHz, CDCl₃-d) δ ppm: 1.6 (d, $J=11.8, 2$ H) 2.0 (d, $J=12.3$ Hz, 2 H) 2.3 (s, 3 H) 2.4 (m, 2 H) 2.9 (d, $J=7.0$ Hz, 2 H) 3.1 (m, 1 H) 3.2 (s, 2 H) 4.7 (s, 2 H) 6.9 (t, $J=7.4$ Hz, 1 H) 7.0 (m, 1 H) 7.1 (d, $J=9.2$ Hz, 1 H) 7.3 (m, 2 H) 7.5 (td, $J=7.4, 1.1$ Hz, 1 H) 7.6 (m, 3 H) 8.0 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H) 9.4 (s, 1 H)</p> <p>IR (KBr) :.3414, 3269, 2920, 1710, 1692,1609, 1508, 1230,1101, 1002, 737</p> <p>p.fusión : 113 °C</p>

Ex. 4a		<p>N-(9-Hidroxi-9H-fluoren-3-il)-2-[4-(2-hidroximetil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida</p> <p>1H NMR (300 MHz, CDCl₃-d) δ ppm: 1.6 (m, 2 H) 2.1 (d, J=14.3 Hz, 2 H) 2.2 (s, 3 H) 2.5 (m, 2 H) 2.9 (d, J=12.5 Hz, 2 H) 3.1 (s, 2 H) 3.4 (m, 1 H) 4.6 (s, 2 H) 5.6 (s, 1 H) 6.6 (d, J=8.2 Hz, 1 H) 6.9 (d, J=1.8 Hz, 1 H) 7.0 (dd, J=8.1, 1.9 Hz, 1 H) 7.4 (m, 3 H) 7.6 (m, 3 H) 8.0 (d, J=1.8 Hz, 1 H) 9.3 (s, 1 H)</p> <p>IR (KBr) : 3300, 2920, 1670, 1613, 1521, 1025, 767</p> <p>p.fusión : 124 °C</p>
Ex. 5a		<p>N-(9-Hidroxi-9H-fluoren-3-il)-2-[4-(2-hidroximetil-6-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida</p> <p>1H NMR (300 MHz, CDCl₃-d) δ ppm: 1.6 (m, 2 H) 2.0 (d, J=10.4 Hz, 2 H) 2.3 (m, 5 H) 2.9 (d, J=11.9 Hz, 2 H) 3.0 (m, 1 H) 3.1 (s, 2 H) 4.7 (s, 2 H) 5.6 (s, 1 H) 6.9 (t, J=7.4 Hz, 1 H) 7.0 (m, 1 H) 7.1 (d, J=9.0 Hz, 1 H) 7.4 (m, 3 H) 7.6 (m, 3 H) 8.0 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 9.2 (s, 1 H)</p> <p>IR (KBr): 3315, 2927, 1676, 1527, 1097, 1025, 771, 737</p> <p>p.fusión: 133° C</p>
Ex. 6a		<p>2-{1-[(9-Oxo-9H-fluoren-3-ilcarbamoil)-metil]-piperidin-4-ilamino}benzoico acido metil ester clorhidrato</p> <p>1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.8 (m, 2 H) 2.2 (d, J=13.8 Hz, 2 H) 3.3 (m, 2 H) 3.6 (d, J=10.8 Hz, 2 H) 3.8 (s, 3 H) 3.8 (m, 1 H) 4.2 (s, 2 H) 6.6 (t, J= 7.8 Hz, 1 H) 6.9 (d, J=8.6 Hz, 1 H) 7.3 (m, 2 H) 7.5 (m, 4 H) 7.6 (m, 1 H) 7.8 (dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1 H) 8.0 (d, J=1.3 Hz, 1 H) 10.1 (s, 1 H) 11.1 (s, 1 H)</p> <p>IR (KBr): 2946, 2539, 1700, 1684, 1603, 1560, 1255, 748</p> <p>p.fusión: 258 °C</p>

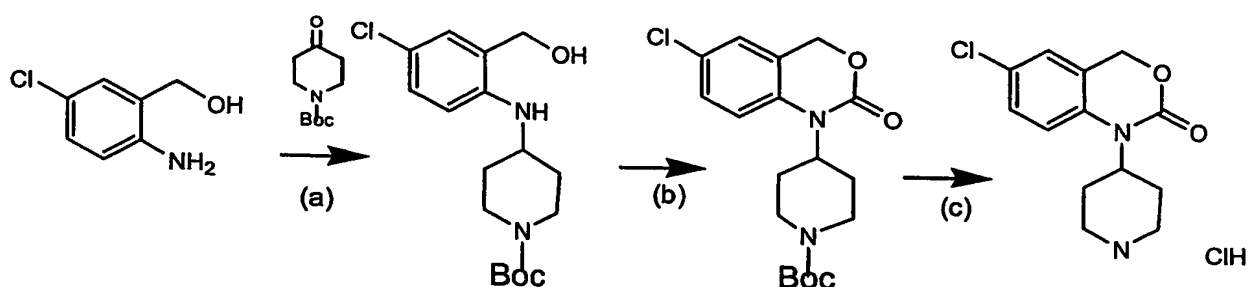
Ex. 7a	2-[4-(2-Hidroximetil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-fenil-acetamida	
		1H NMR (300 MHz, CDCl ₃ -d) δ ppm: 1.6 (m, 2 H) 2.1 (d, $J=13.0$ Hz, 2 H) 2.2 (s, 3 H) 2.4 (t, $J=10.3$ Hz, 2 H) 2.9 (d, $J=11.9$ Hz, 2 H) 3.1 (s, 2 H) 3.4 (m, 1 H) 4.6 (s, 2 H) 6.6 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 6.9 (s, 1 H) 7.0 (dd, $J=8.2, 1.5$ Hz, 1 H) 7.1 (t, $J=7.4$ Hz, 1 H) 7.3 (t, $J=7.9$ Hz, 2 H) 7.6 (d, $J=7.7$ Hz, 2 H) 9.2 (s, 1 H)
		IR (KBr): 3346, 1691, 1598, 1543, 1438, 1317, 748
		p.fusión: 128 °C
Ex. 8a	2-[4-(2-Hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(1-oxo-indan-5-il)-acetamida	
		1H NMR
		IR (KBr): 3398, 2923, 1710, 1655, 1590, 1541, 1425, 1287, 1126, 1013
		p.fusión: 138-140 °C

Preparación de los compuestos de fórmula general (Ib):

Ejemplo Ab:

5 Síntesis de un compuesto intermedio de fórmula general (IIb)

Preparación de clorhidrato de 6-Cloro-1-(piperidin-4-il)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona



10 a) 1-(*tert*-Butiloxicarbonil)-4-[4-cloro-(2-hidroximetilfenilamino)]piperidina

Una disolución de 1-(*tert*-butiloxicarbonil)-4-piperidinona (20 g, 0.10 mol), alcohol 2-amino-5-clorobenzílico (17.34 g, 0.11 mol) y ácido acético (14 mL, 0.22 mol) en tolueno seco (500 mL) se calentó a la temperatura de reflujo, eliminando el agua mediante destilación del azeótropo con un Dean-Stark, durante 6 horas. A continuación, la mezcla se enfrió y se concentró al vacío hasta la mitad de volumen. A la disolución resultante se adicionó NaBH₃CN (20 g, 0.32 mol) y THF seco (300 mL). Seguidamente, se adiciono gota a gota durante una hora ácido acético (10 mL, 0.17 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (750 mL), se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (4 x 250 mL) y con una disolución saturada de NaCl (250 mL), se secó y evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash eluyendo con una mezcla de acetato de etilo: éter de petróleo (1:3). De esta forma se obtuvo el producto deseado como un aceite (32.7 g, 96%).

¹H RMN (CDCl₃): 1.32 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.41(s, 9H), 1.92 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.92 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.10 (s, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.88 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.75 (s, 1H), 6.52 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H).

b) 1-(1-*tert*-Butiloxicarbonil-4-piperidinil)-6-cloro-1,4-dihidro-2*H*-3,1-benzoxazin-2-ona

A una disolución de 1-(*tert*-Butiloxicarbonil)-4-[(4-cloro-(2-hidroximetil)fenil-amino)]piperidina (27.0 g, 79 mmol) en THF seco (250 mL) enfriada a 0 °C, se adicionó *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA) (43 mL, 0.25 mol) y trifosgeno (8.65 g, 29.2 mmol). La reacción se mantuvo en agitación a 0 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 72 h. Se añadió éter etílico y la mezcla se enfrió a 0 °C durante 3 h y a continuación se filtró el clorhidrato de la DIEA. La disolución filtrada se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en acetato de etilo (750 mL), se lavó con una disolución al 5% de ácido cítrico (2 x 500 mL), agua (250 mL) y disolución saturada de NaHCO₃ (2 x 500 mL). La disolución de acetato de etilo se secó (MgSO₄), filtró y evaporó a presión reducida. El residuo se llevó a ebullición con éter etílico hasta que todo el sólido se disolvió y se enfrió durante una noche para proporcionar el compuesto deseado en forma cristalina (28.9 g, 67%).

Punto de fusión: 177-179 °C

¹H RMN (CDCl₃): 1.46 (s, 9H), 1.79 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 2.54 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 3.96 (m, 1H), 4.28 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 8.7 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H). °

c) 6-Cloro-1-(piperidin-4-il)-1,4-dihidro-2*H*-3,1-benzoxazin-2-ona clorhidrato

Una disolución de 1-[(1-*tert*-Butiloxicarbonil)-4-piperidinil]-6-cloro-1,4-dihidro-2*H*-3,1-benzoxazin-2-ona (24 g, 65 mmol) en acetato de etilo (500 mL) se enfrió a 0 °C. A continuación se adicionó una disolución 5 M de cloruro de hidrógeno en éter etílico (500 mL) y la mezcla resultante se mantuvo en agitación 4 h a 0 °C. El precipitado formado se recogió por filtración, se lavó

con éter y se secó al vacío para dar el producto deseado como un sólido (16.95 g, 97%).

Punto de fusión: 254-257 °C

¹H RMN (CD₃OD): 2.13 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 2.88 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.53 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 4.24 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.41 (dd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H).

Varios compuestos sustituidos 3,1-benzoxazin-2-ona se han preparado mediante sus respectivos alcoholes benzílicos sustituidos obtenidos por reducción de los correspondientes ácidos antranílicos con hidruro de litio y aluminio y otros agentes reductores conocidos y empleados en el estado de la técnica (ver esquema 2), como por ejemplo 6-metil-1-(piperidin-4-il)-1,4-dihidro-2*H*-3,1-benzoxazin-2-ona, 7-metil-1-(piperidin-4-il)-1,4-dihidro-2*H*-3,1-benzoxazin-2-ona, 8-metil-1-(piperidin-4-il)-1,4-dihidro-2*H*-3,1-benzoxazin-2-ona, 5-metoxi-1-(piperidin-4-il)-1,4-dihidro-2*H*-3,1-benzoxazin-2-ona, 6-fluoro-1-(piperidin-4-il)-1,4-dihidro-2*H*-3,1-benzoxazin-2-ona, 8-metoxi-1-(piperidinil)-1,4-dihidro-2*H*-3,1-benzoxazin-2-ona, 5-metil-1-(piperidin-4-il)-1,4-dihidro-2*H*-3,1-benzoxazin-2-ona, 7-fluoro-1-(piperidin-4-il)-1,4-dihidro-2*H*-3,1-benzoxazin-2-ona, 5-fluoro-1-(piperidin-4-il)-1,4-dihidro-2*H*-3,1-benzoxazin-2-ona, 6-metoxi-1-(piperidinil)-1,4-dihidro-2*H*-3,1-benzoxazin-2-ona, 5-cloro-1-(piperidinil)-1,4-dihidro-2*H*-3,1-benzoxazin-2-ona, 7-cloro-1-(piperidinil)-1,4-dihidro-2*H*-3,1-benzoxazin-2-ona, 8-cloro-1-(piperidinil)-1,4-dihidro-2*H*-3,1-benzoxazin-2-ona, y otras. La desprotección de los correspondientes 5-metoxi-1-(piperidinil)-1,4-dihidro-2*H*-3,1-benzoxazin-2-ona y 8-metoxi-1-(piperidinil)-1,4-dihidro-2*H*-3,1-benzoxazin-2-ona, 6-metoxi-1-(piperidinil)-1,4-dihidro-2*H*-3,1-benzoxazin-2-ona mediante métodos convencionales tales como BBr₃ en un disolvente orgánico inerte conduce a los correspondientes derivados 5-hidroxil-1-(piperidinil)-1,4-dihidro-2*H*-3,1-benzoxazin-2-ona y 8-hidroxil-1-(piperidinil)-1,4-dihidro-2*H*-3,1-benzoxazin-2-ona, 6-hidroxil-1-(piperidinil)-1,4-dihidro-2*H*-3,1-benzoxazin-2-ona. La benzoxazin-2-ona sin sustituir, 1-(piperidin-4-il)-1,4-dihidro-2*H*-3,1-benzoxazin-2-ona, se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la literatura (*J. Med. Chem.* 1995, 38, 4634) y (*J. Med. Chem.* 1998,

41,2146), estas referencias se incorporan aquí y forman parte de su divulgación.

La reducción de los ácidos antranílicos sustituidos se efectuó por métodos convencionales conocidos en el estado de la técnica.,ej. empleando LiAlH_4 como agente reductor, en THF anhidro y en atmósfera inerte, ej. argón o nitrógeno El proceso es muy eficiente y se obtienen en la mayoría de los casos los correspondientes 2-aminobenzilalcoholes con buenos rendimientos.

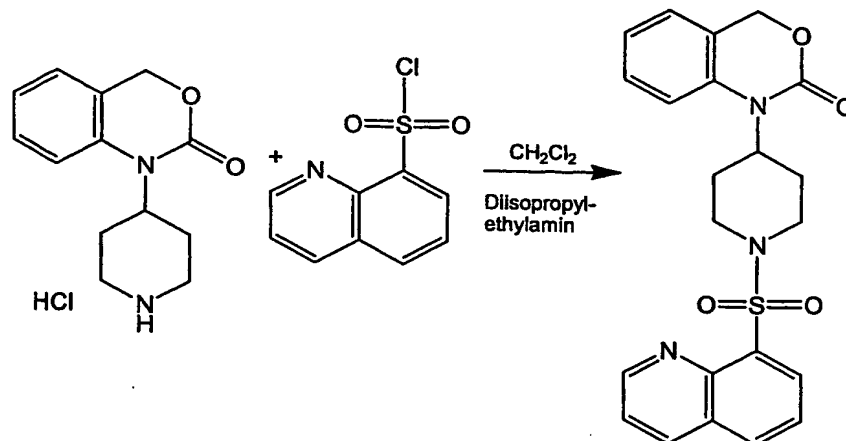
Método general para la reducción de ácidos antranílicos sustituidos:

En un matraz de tres bocas equipado con agitador mecánico y una entrada de gas nitrógeno, se introducen 100 ml. de THF anhidro y 116,6 mmoles de hidruro de litio y aluminio y la suspensión resultante se enfría a 0 °C. A continuación se adiciona 58,3 mmoles del correspondiente ácido antranílico sustituido en 150 ml de THF anhidro, la mezcla de reacción se calienta hasta temperatura ambiente y se agita durante una hora. Se enfría la mezcla a 0 °C y se adiciona con precaución 4,7 ml de agua, 4,7 ml de NaOH 15% y finalmente 14 ml de agua. Se filtra la suspensión resultante y se lava el insoluble con acetato de etilo.

La fase orgánica se lava con agua, seca y evapora. En algunos casos el producto resultante puede emplearse sin posterior purificación.

Ejemplo 5b:**Preparación de 1-[1-Quinolin-8-sulfonil]-piperidin-4-il]-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona**

5



150 mg (0,66 mmol) de cloruro de quinolin-8-sulfonilo se añaden a una mezcla de clorhidrato de 1-(4-piperidinil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazinona (161 mg, 0,60 mmol) y diisopropiletilamina (230 mg, 1,80 mmol) en diclorometano (10 ml) y la mezcla resultante se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lava con agua (3 x 15 mL) y la fase orgánica se separa, se seca y se evapora a sequedad. Se obtiene un sólido, que se recrystaliza de etanol. Se obtienen 182 mg de 1-[1-quinolin-8-sulfonil]-piperidin-4-il]-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona como sólido blanco (rendimiento 69 %).

IR (cm^{-1}) KBr: 1712, 1337, 1291, 1205, 1162, 1144, 1034, 717, 583

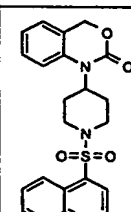
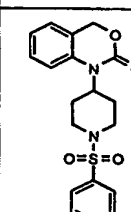
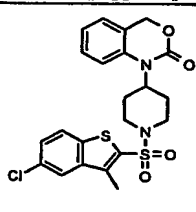
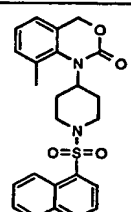
^1H -RMN (\square in ppm): 1.8 (d, $J=9.5$ Hz, 2 H) 2.6 (qd, $J=12.6$, 4.4 Hz, 2 H) 3.0 (td, $J=12.8$, 2.5 Hz, 2 H) 4.1 (tt, $J=12.5$, 3.8 Hz, 1 H) 4.3 (ddd, $J=13.0$, 2.3 Hz, 2 H) 5.0 (s, 2 H) 7.1 (m, 3 H) 7.3 (m, 1 H) 7.6 (dd, $J=8.4$, 4.2 Hz, 1 H) 7.6 (m, 1 H) 8.1 (dd, $J=8.2$, 1.3 Hz, 1 H) 8.3 (dd, $J=8.3$, 1.7 Hz, 1 H) 8.5 (dd, $J=7.3$, 1.5 Hz, 1 H) 9.1 (dd, $J=4.2$, 1.8 Hz, 1 H) (CDCl_3 -d).

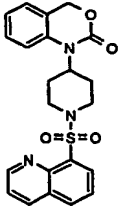
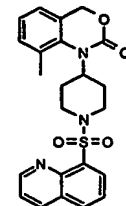
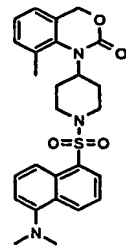
Punto de fusión: 170-172 °C.

Los compuestos según los ejemplos 1b-4b y 6b-10b facilitados en la siguiente tabla 1b se prepararon de forma análoga a los métodos descritos anteriormente.

Tabla 1b:

6
7
8
9
10
11
12

Ej. 1b		<p>1H-RMN: 1.8 (d, $J=10.5$ Hz, 2 H) 2.4 (m, 2 H) 2.7 (t, $J=11.6$ Hz, 2 H) 3.9 (m, 3 H) 5.1 (s, 2 H) 7.1 (m, 2 H) 7.2 (m, 2 H) 7.7 (m, 3 H) 8.1 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H) 8.2 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 8.3 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H) 8.7 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) (DMSO-d_6)</p> <p>IR (KBr) 1709, 1498, 1353, 1162, 1034, 770, 718, 579</p> <p>Punto de fusión: 147-149°C</p>
Ej. 2b		<p>1H-RMN: 1.9 (dd, $J=12.1, 2.1$ Hz, 2 H) 2.4 (td, $J=12.2, 2.4$ Hz, 2 H) 2.7 (qd, $J=12.6, 4.3$ Hz, 2 H) 3.9 (tt, $J=12.3, 3.9$ Hz, 1 H) 4.0 (dt, $J=11.9, 2.1$ Hz, 2 H) 5.0 (s, 2 H) 7.0 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 7.0 (t, $J=7.3$ Hz, 1 H) 7.1 (m, 1 H) 7.3 (m, 1 H) 7.6 (m, 3 H) 7.8 (m, 2 H) (CDCl₃-d)</p> <p>IR (KBr) 1705, 1497, 1340, 1293, 1205, 1160, 736, 691, 576</p> <p>Punto de fusión: 172-174°C</p>
Ej. 3b		<p>1H-RMN: 1.8 (d, $J=10.8$ Hz, 2 H) 2.5 (m, 2 H) 2.7 (s, 3 H) 2.8 (t, $J=11.4$ Hz, 2 H) 3.8 (d, $J=11.4$ Hz, 2 H) 3.9 (m, 1 H) 5.1 (s, 2 H) 7.0 (t, $J=7.2$ Hz, 1 H) 7.2 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H) 7.2 (m, 2 H) 7.6 (dd, $J=8.6, 2.0$ Hz, 1 H) 8.1 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H) 8.2 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H) (DMSO-d_6)</p> <p>IR (KBr) 1717, 1358, 1248, 1201, 1160, 1035, 712, 554</p> <p>Punto de fusión: 204-206°C</p>
Ej. 4b		<p>1H-RMN: 1.9 (d, $J=12.5$ Hz, 2 H) 2.3 (s, 3 H) 2.7 (m, 4 H) 3.3 (m, 1 H) 4.0 (d, $J=11.2$ Hz, 2 H) 4.9 (s, 2 H) 7.0 (m, 2 H) 7.1 (d, $J=7.0$ Hz, 1 H) 7.6 (m, 3 H) 7.9 (m, 1 H) 8.1 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 8.2 (dd, $J=7.3, 1.1$ Hz, 1 H) 8.7 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) (CDCl₃-d)</p> <p>IR (KBr) 1712, 1316, 1279, 1222, 1160, 1135, 1025, 768, 607</p> <p>Punto de fusión: 203-204°C</p>

Ej. 5b		<p>1-[1-(Quinolinil-8-sulfonyl)-piperidin-4-il] -1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazina-2-ona</p> <p>1H-RMN: 1.8 (d, $J=9.5$ Hz, 2 H) 2.6 (qd, $J=12.6, 4.4$ Hz, 2 H) 3.0 (td, $J=12.8, 2.5$ Hz, 2 H) 4.1 (tt, $J=12.5, 3.8$ Hz, 1 H) 4.3 (ddd, $J=13.0, 2.3$ Hz, 2 H) 5.0 (s, 2 H) 7.1 (m, 3 H) 7.3 (m, 1 H) 7.6 (dd, $J=8.4, 4.2$ Hz, 1 H) 7.6 (m, 1 H) 8.1 (dd, $J=8.2, 1.3$ Hz, 1 H) 8.3 (dd, $J=8.3, 1.7$ Hz, 1 H) 8.5 (dd, $J=7.3, 1.5$ Hz, 1 H) 9.1 (dd, $J=4.2, 1.8$ Hz, 1 H) (CDCl₃-d)</p> <p>IR (KBr) 1712, 1337, 1291, 1205, 1162, 1144, 1034, 717, 583</p> <p>Punto de fusión: 170-172°C</p>
Ej. 6b		<p>8-Metil-1-[1-(quinolinil-8-sulfonyl)-piperidin-4-il] -1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazina-2-ona</p> <p>1H-RMN: 1.9 (d, $J=12.6$ Hz, 2 H) 2.3 (s, 3 H) 2.7 (qd, $J=12.2, 3.9$ Hz, 2 H) 2.9 (m, 2 H) 3.3 (tt, $J=11.7, 3.4$ Hz, 1 H) 4.3 (d, $J=12.8$ Hz, 2 H) 4.9 (s, 2 H) 7.0 (m, 2 H) 7.1 (d, $J=7.3$ Hz, 1 H) 7.5 (dd, $J=8.3, 4.1$ Hz, 1 H) 7.6 (m, 1 H) 8.0 (dd, $J=8.2, 1.3$ Hz, 1 H) 8.2 (dd, $J=8.3, 1.7$ Hz, 1 H) 8.5 (dd, $J=7.3, 1.5$ Hz, 1 H) 9.1 (dd, $J=4.2, 1.8$ Hz, 1 H) (CDCl₃-d)</p> <p>IR (KBr) 1702, 1329, 1284, 1218, 1024, 785, 701, 582</p> <p>Punto de fusión: 202-206°C</p>
Ej. 7b		<p>1-[1-(5-Dimetilamino-naftil-1-sulfonyl)-piperidin-4-il]-8-Metilo -1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazina-2-ona</p> <p>1H-RMN: 1.9 (d, $J=11.9$ Hz, 2 H) 2.3 (s, 3 H) 2.7 (m, 4 H) 2.9 (s, 6 H) 3.3 (m, 1 H) 4.0 (d, $J=9.9$ Hz, 2 H) 4.9 (s, 2 H) 7.0 (m, 2 H) 7.2 (m, $J=7.3$ Hz, 2 H) 7.5 (m, 2 H) 8.2 (dd, $J=7.3, 1.1$ Hz, 1 H) 8.4 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H) 8.6 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H) (CDCl₃-d)</p> <p>IR (KBr) 2981, 1711, 1336, 1221, 1149, 1025, 794, 709, 571</p> <p>Punto de fusión: 202-203°C</p>

Ej. 8b	<p>1-[1-(5-Dimetilamino-naftil-1-sulfonyl)-piperidin-4-il] -1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazina-2-ona</p> <div data-bbox="332 367 446 619"> </div> <p>1H-RMN 1.8 (dd, $J=12.3, 3.5$ Hz, 2 H) 2.7 (m, 4 H) 2.9 (s, 6 H) 4.0 (m, 3 H) 5.0 (s, 2 H) 6.9 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.1 (m, 2 H) 7.3 (m, 2 H) 7.6 (td, $J=8.9, 7.4$ Hz, 2 H) 8.3 (dd, $J=7.3, 1.3$ Hz, 1 H) 8.4 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 8.6 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) (CDCl₃-d)</p> <p>IR (KBr) 2935, 1720, 1319, 1242, 1144, 920, 791, 755, 642</p> <p>Punto de fusión: 182-186°C</p>
Ej. 9b	<p>1-[1-(2,3-Dicloro-fenilsulfonyl)-piperidin-4-il] -1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazina-2-ona</p> <div data-bbox="332 808 446 1018"> </div> <p>1H-RMN 1.9 (d, $J=10.1$ Hz, 2 H) 2.7 (qd, $J=12.6, 4.2$ Hz, 2 H) 3.0 (td, $J=12.7, 2.3$ Hz, 2 H) 4.1 (m, 3 H) 5.1 (s, 2 H) 7.1 (m, 3 H) 7.3 (m, 2 H) 7.7 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1 H) 8.0 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1 H) (CDCl₃-d)</p> <p>IR (KBr) 1697, 1395, 1244, 1165, 1045, 942, 710, 582</p> <p>Punto de fusión: 185-187 °C</p>
Ej. 10b	<p>1-[1-(2,3-Dicloro-fenilsulfonyl)-piperidin-4-il]-8-Metil-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazina-2-ona</p> <div data-bbox="324 1228 438 1449"> </div> <p>1H-RMN: 2.0 (d, $J=11.5$ Hz, 2 H) 2.4 (s, 3 H) 2.8 (m, 4 H) 3.4 (m, 1 H) 4.0 (d, $J=9.9$ Hz, 2 H) 5.0 (s, 2 H) 7.0 (m, 2 H) 7.2 (d, $J=7.7$ Hz, 1 H) 7.3 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H) 7.7 (dd, $J=8.1, 1.5$ Hz, 1 H) 8.0 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1 H) (CDCl₃-d)</p> <p>IR (KBr) 1705, 1404, 1339, 1224, 1149, 939</p> <p>Punto de fusión: 184-185°C</p>

Preparación de los compuestos de fórmula general (Ic):**MÉTODO Ac****5 Ejemplo 7c:**

Preparación de N-[3-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofeno-2-sulfonamida.

10 A una solución de 3.05 g (15 mMol) de 5-amino-3-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol en 100 ml de piridina se le añade, gota a gota, a temperatura ambiente, una solución de 4.21 g (15 mMol) de cloruro de 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofeno-2-sulfonilo en 20 ml de piridina. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. A continuación se evapora a sequedad, se
15 alcaliniza ligeramente con amoníaco diluido y se disuelve con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y solución saturada de bicarbonato sódico, se separa y se seca con sulfato sódico anhidro. La solución orgánica se
evapora a sequedad y el sólido resultante se lava repetidamente con éter
etílico, obteniéndose 5.5 g (82%) de N-[3-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-5-
20 cloro-3-metil-benzo[b]tiofeno-2-sulfonamida como un sólido de p.f. = 226-227°C.

MÉTODO Bc

25

Ejemplo 26c:

Preparación de N-[3-(2-dietilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-N-etil-naftaleno-2-sulfonamida.

30

A una mezcla de 285 mg (0,7 mMol) de N-[3-(2-dietilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]naftaleno-2-sulfonamida (ejemplo 17) y 80 mg (0,7 mMol) de t-butóxido potásico en 3 ml de DMSO se agitan 30 minutos a temperatura ambiente.

A continuación se añaden 105 mg (0,7 mMol) de yoduro de etilo y se deja en agitación durante 3 horas. Se añade agua y se extrae con acetato de etilo. La solución orgánica se evapora a sequedad y el crudo resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente mezclas de cloruro de metileno/ metanol /amoníaco, obteniéndose N-[3-(2-dietilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-N-etil-naftaleno-2-sulfonamida como un sólido de p.f. = 49-50°C.

MÉTODO Cc

Ejemplo 18c:

Preparación de N-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-5-il]naftaleno-1-sulfonamida.

A una solución de 712 mg (13,2 mMol) de metóxido sódico en 100 ml de metanol se añaden 850 mg (2,64 mMol) de N-[1*H*-indol-5-il]naftaleno-1-sulfonamida seguidos de 596 mg (5,28 mMol) de 1-metil-4-piperidona y la solución resultante se calienta a reflujo durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el residuo resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente mezclas de cloruro de metileno/ metanol /amoníaco, rindiendo 573 mg (52%) de N-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-5-il]naftaleno-1-sulfonamida como un sólido de p.f. = 244-245°C.

MÉTODO Dc**Ejemplo 12c:**

- 5 Preparación de N-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il]naftaleno-1-sulfonamida.

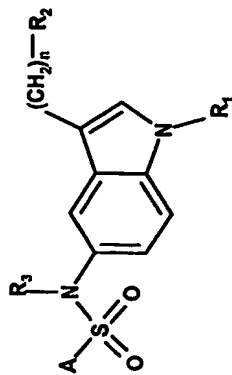
10 A una solución de 417 mg (1 mMol) de N-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-5-il]naftaleno-1-sulfonamida en 50 ml de metanol se añaden 100 mg de paladio sobre carbono al 5%. La mezcla se hidrogena a temperatura ambiente bajo una presión de hidrógeno inicial de 3 atmósferas durante 20 horas. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra a presión reducida para dar un crudo que se suspende en éter etílico obteniéndose 272 mg (65%) de N-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il]naftaleno-1-sulfonamida
15 como un sólido de p.f.= 254-256°C

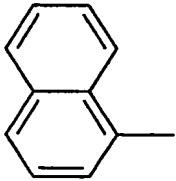
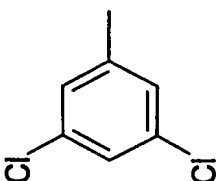
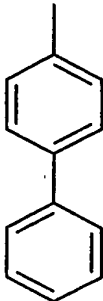
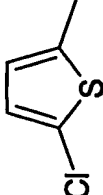
MÉTODO Ec**Ejemplo 3c:**

- 20 Preparación de clorhidrato de N-[3-(2-dietilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]naftaleno-1-sulfonamida.

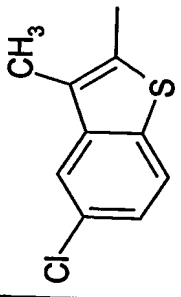
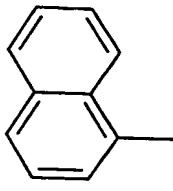
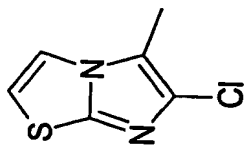
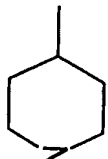
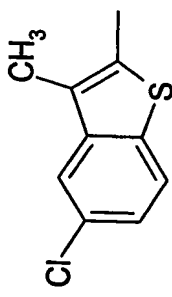
25 Se disuelven 1,05 g (2,5 mMol) de N-[3-(2-dietilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]naftaleno-1-sulfonamida (ejemplo 2) en 10 ml de etanol y se le añaden 0,6 ml de una solución 4,2 N de ácido clorhídrico en etanol. Se deja cristalizar a temperatura ambiente. Se obtiene el clorhidrato de N-[3-(2-dietilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]naftaleno-1-sulfonamida como un sólido de p.f.= 255-257°C.

- 30 El punto de fusión y los datos espectroscópicos para la identificación de algunos de los compuestos objeto de la presente invención se indican en la tabla siguiente:

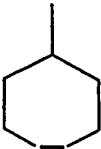
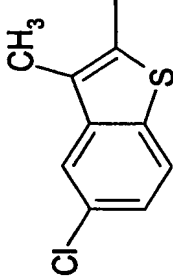
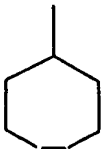
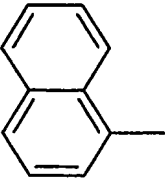
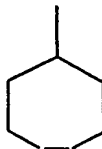
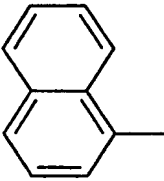
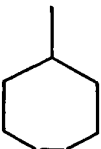
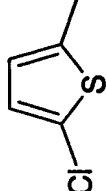


Ex	R _{1c}	R _{2c}	nc	R _{3c}	Ac	Sal	p.f. °C	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvante)
3c	H	(CH ₃ CH ₂) ₂ N-	2	H		HCl	255-257	3378, 3065, 2558, 2489, 1460, 1317, 1162, 1143, 1131, 811, 687, 602, 588.	1.22(t, 6H, J=7.2 Hz); 2.91-3.18(m, 8H); 6.65(d, 1H, J=8.6 Hz); 7.08(d, 1H, J=8.6 Hz); 7.17(s, 1H); 7.20(d, 1H, J=1.8 Hz); 7.54(t, 1H, J=7.8 Hz); 7.63(m, 1H); 7.70(m, 1H); 8.03(d, 1H, J=7.8 Hz); 8.08(d, 1H, J=7.1 Hz); 8.14(d, 1H, J=8.2 Hz); 8.79(d, 1H, J=8.4 Hz); 10.26(s, 1H); 10.90(bb, 1H); 11.01(s, 1H). (DMSO-d6)
4c	H	(CH ₃ CH ₂) ₂ N-	2	H		-	168-170	3309, 3047, 2974, 1566, 1467, 1235, 1167, 1143, 1116, 1001, 910, 799, 672, 587.	0.95(t, 6H, J=7.1 Hz); 2.44-2.58(m, 6H); 2.66(m, 2H); 6.79(dd, 1H, J=8.6, 1.7 Hz); 7.08(d, 1H, J=0.9 Hz); 7.13(d, 1H, J=1.7 Hz); 7.23(d, 1H, J=8.6 Hz); 7.58 (m, 2H); 7.87(m, 1H); 9.95(bb, 1H); 10.82(s, 1H). (DMSO-d6)
5c	H	(CH ₃ CH ₂) ₂ N-	2	H		-	161-163	3387, 2971, 1323, 1157, 1095, 765, 670, 590	0.89(t, 6H, J=7.1 Hz); 2.32-2.55(m, 6H); 2.62(m, 2H); 6.85(d, 1H, J=8.6 Hz); 7.08(d, 1H, J=2.0 Hz); 7.13(s, 1H); 7.18(d, 1H, J=8.6 Hz); 7.33-7.50 (m, 3H); 7.64(d, 2H, J=7.5 Hz); 7.72(sys AB, 2H, J=8.6 Hz); 7.78(sys AB, 2H, J=8.6 Hz); 9.80(bb, 1H); 10.75(s, 1H). (DMSO-d6)
6c	H	(CH ₃ CH ₂) ₂ N-	2	H		-	180-181	3375, 2978, 1467, 1417, 1236, 1212, 1115, 994, 624.	0.96(t, 6H, J=7.1 Hz); 2.52(m, 4H); 2.57(m, 2H); 2.66(m, 2H); 6.83(dd, 1H, J=8.6, 1.9 Hz); 7.11(d, 1H, J=4.0 Hz); 7.14(d, 1H, J=1.9 Hz); 7.17(d, 1H, J=1.9 Hz); 7.20-7.24(m, 2H); 10.01(bb, 1H); 10.81(s, 1H). (DMSO-d6)

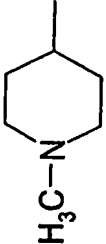
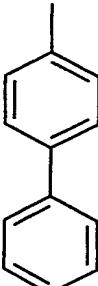
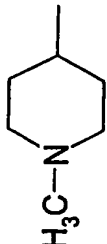
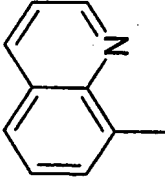
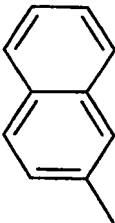
4433 2008 2 08

Ex	R _{1c}	R _{2c}	nc	R _{3c}	Ac	Sal	p.f. °C	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
7c	H	(CH ₃) ₂ N-	2	H		-	226-227	3422, 3238, 1332, 1155, 1114, 1079, 986, 861, 803, 655, 564.	2.04(s, 6H); 2.23(m, 2H); 2.28(s, 3H), 2.59(m, 2H); 6.83(dd, 1H, J=8.4, 1.5 Hz); 7.09 (s, 2H); 7.19(d, 1H, J=8.4 Hz); 7.49(dd, 1H, J=8.7, 1.6 Hz); 7.91(d, 1H, J=1.6 Hz); 7.99(d, 1H, J=8.7 Hz); 10.13(bb, 1H), 10.79 (s, 1H) (DMSO-d6)
8c	H	(CH ₃) ₂ N-	2	H		-	203-205	3357, 1475, 1282, 1157, 1127, 990, 957, 809, 773, 613, 587, 557, 498.	2.09(s, 6H); 2.21(m, 2H); 2.54(m, 2H); 6.69(dd, 1H, J=8.6, 1.7 Hz); 6.94 (s, 1H); 7.03 (s, 1H); 7.06(d, 1H, J=8.1 Hz); 7.49(t, 1H, J=7.8 Hz); 7.64(m, 1H); 7.71(m, 1H); 8.02 (m, 2H); 8.13(d, 1H, J=8.1 Hz); 8.79(d, 1H, J=8.4 Hz); 10.10(bb, 1H); 10.68(s, 1H) (DMSO-d6)
9c	H	(CH ₃) ₂ N-	2	H		-	215 (desc)	3247, 3094, 1467, 1272, 1261, 1230, 625	2.17(s, 6 H); 2.36(m, 2 H); 2.65(m, 2 H); 6.77(dd, J=8.6, 1.7 Hz, 1 H); 7.07(s, 1 H); 7.09(s, 1H); 7.18(d, J=8.6 Hz, 1 H); 7.51(d, J=4.5 Hz, 1 H); 7.81(d, J=4.5 Hz, 1 H); 10.80 (s, 1 H). (DMSO-d6).
10c	H	 H ₃ C-N	0	H		-	250 (desc)	3407, 2390, 1466, 1334, 1156, 1113, 1080, 651, 565.	1.53-1.80(m, 4H); 2.26(s, 3H); 2.39-2.71(m, 6H); 3.02(d, 2H, J=8.8 Hz); 6.76(d, 1H, J=8.8 Hz); 7.05(s, 1H); 7.11(s, 1H); 7.19(d, 1H, J=8.8 Hz); 7.51(d, 1H, J=8.7 Hz); 7.91(s, 1H); 8.00(d, 1H, J=8.7 Hz); 10.10(bb, 1H); 10.90(s, 1H). (DMSO-d6)

ADONIS 0950 2688 2000 0000 0000

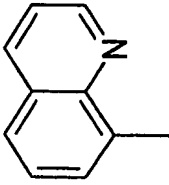
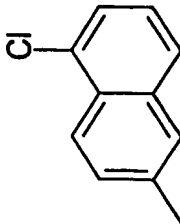
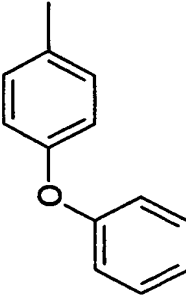
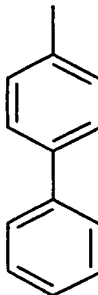
Ex	R _{1c}	R _{2c}	nc	R _{3c}	Ac	Sal	p.f. °C	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
11c	H		0	H		HCl	220 (desc)	3423, 3214, 3043, 2942, 2688, 1464, 1317, 1149, 1114, 1080, 748, 670, 646	1.75-1.92(m, 4H); 2.31(s, 3H); 2.66(s, 3H); 2.80(m, 1H); 2.95(m, 2H); 3.24(d, 2H, J=11.4 Hz); 6.76(d, 1H, J=8.7 Hz); 7.07(s, 1H); 7.19(m, 2H); 7.50(d, 1H, J=8.6 Hz); 7.93(s, 1H); 8.01(d, 1H, J=8.6 Hz); 8.34(s, 1H); 10.90(bb, 1H); 11.01(s, 1H). (DMSO-d6)
12c	H		0	H		-	254-256	3343, 2938, 2929, 1470 1154, 1121, 1108, 988, 947, 805, 769, 589.	1.49(m, 2H); 1.61(m, 2H); 2.14(m, 2H); 2.30(s, 3H); 2.40(m, 1H); 2.90 (d, 2H, J=10.6 Hz); 6.65(d, 1H, J=8.6 Hz); 6.90(s, 1H); 6.96(s, 1H); 7.05(d, 1H, J=8.6Hz); 7.46(dt, 1H, J=7.51, 1.83 Hz); 7.64(m, 1H); 7.71(m, 1H); 7.99(d, 1H, J=8.6 Hz); 8.03(d, 1H, J=8.6Hz); 8.12(d, 1H, J=8.2 Hz); 8.77(d, 1H, J=8.6 Hz); 10.07(bb, 1H); 10.71(s, 1H). (DMSO-d6)
13c	H		0	H		HCl	212 (desc)	3423, 3269, 3114, 2955, 2733, 1469, 1321, 1155, 1133, 947, 769.	1.80(m, 4H); 2.74(m, 4H); 3.04(m, 2H); 3.39(m, 2H); 6.63(d, 1H, J=8.6 Hz); 7.00(s, 2H); 7.08(d, 1H, J=8.6 Hz); 7.49(t, 1H, J=7.7 Hz); 7.60-7.77(m, 2H); 8.04(d, 2H, J=7.5 Hz); 8.13(d, 1H, J=8.2 Hz); 8.79(d, 1H, J=8.2 Hz); 10.16(s, 1H); 10.66(bb, 1H); 10.88(s, 1H). (DMSO-d6)
14c	H		0	H		-	284 (desc)	3371, 2943, 1468, 1410, 1324, 1148, 993, 604.	1.62(m, 2H); 1.78(d, 2H, J=11.7 Hz); 1.99(m, 2H); 2.18(s, 3H); 2.55(m, 1H); 2.84(d, 2H, J=10.6 Hz); 6.81(d, 1H, J=8.6 Hz); 7.07(s, 1H); 7.13(m 1H); 7.16(s, 1H); 7.20-7.26 (m, 1H); 9.90 (bb, 1H); 10.83 (s, 1H). (DMSO-d6)

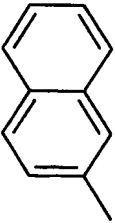
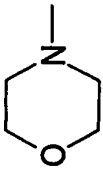
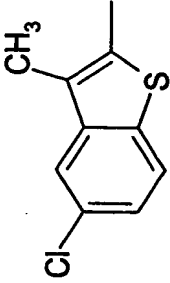
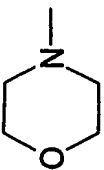
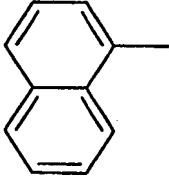
1490 0003 1 08

Ex	R _{1c}	R _{2c}	nc	R _{3c}	Ac	Sal	p.f. °C	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
15c	H		0	H		—	247-248	3361, 2936, 1318, 1155, 1095, 767, 670, 587.	1.52(s, 2H); 1.67(m, 2H); 1.85(m, 2H); 2.08(s, 3H); 2.44(m, 1H); 2.67(d, 2H, 10.25Hz); 6.83(d, 1H, J=8.4 Hz); 7.01(s, 1H); 7.03(s, 1H); 7.19(d, 1H, J=8.4 Hz); 7.35-7.50(m, 3H); 7.63-7.73(m, 4H); 7.79(sys AB, 2H, J=7.6 Hz); 9.71(bb, 1H); 10.76(s, 1H) (DMSO-d6).
16c	H		0	H		—	280 (desc)	3398, 3257, 2933, 1161, 1143, 789, 589.	1.25-1.52(m, 4 H); 1.85(m, 2 H); 2.18(s, 3 H); 2.27(m, 1 H); 2.74 (d, J=11.4 Hz, 2 H); 6.72(dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1 H); 6.83(d, J=1.5 Hz, 1 H); 6.90(d, J=2.0 Hz, 1 H); 7.02(d, J=8.6 Hz, 1 H); 7.57(m, 1 H); 7.74(dd, J=8.4, 4.3 Hz, 1 H); 8.12 (dd, J=7.3, 1.3 Hz, 1 H); 8.19(dd, J=8.2, 1.3 Hz, 1 H); 8.52(dd, J=8.4, 1.7 Hz, 1 H); 9.21(dd, J=4.3, 1.7 Hz, 1 H); 9.36(s, 1 H); 10.64(s, 1 H). (DMSO-d6).
17c	H	(CH ₃ CH ₂) ₂ N-	2	H		—	172-173	3199, 2970, 2930, 2870, 1327, 1153, 1130, 1110, 1075, 956, 676, 658, 551, 476.	0.87(t, J=7.1 Hz, 6 H); 2.39(m, 6 H); 2.55 (m, 2 H); 6.82(d, J=8.6 Hz, 1 H); 7.05 (s, 1 H); 7.09(s, 1 H); 7.13(d, J=8.6 Hz, 1 H); 7.60(m, 2 H); 7.73 (d, J=8.6 Hz, 1 H); 7.95(d, J=7.9 Hz, 1 H) 8.01 (m, 2 H); 8.26 (s, 1 H); 9.86(bb, 1 H); 10.71(s, 1 H). (DMSO-d6).

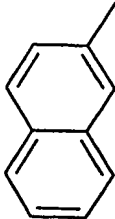
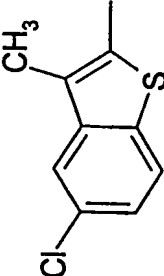
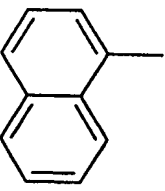
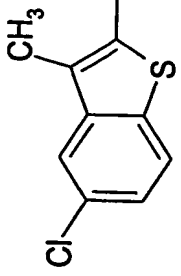
1439 0003 1 06

Ex	R _{1c}	R _{2c}	nc	R _{3c}	Ac	Sal	p.f. °C	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
18c	H		0	H		-	244-245 (desc)	3346, 2943, 1474, 1283, 1261, 1156, 1123, 801, 771, 589, 503.	2.25(s, 3 H); 2.31(m, 2 H); 2.46(m, 2 H); 2.90(m, 2 H); 5.34(s, 1 H); 6.78(dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1 H); 7.09(d, J=1.5 Hz, 1 H); 7.14(d, J=8.6 Hz, 1 H); 7.25(d, J=2.0 Hz, 1 H); 7.49(t, J=7.8 Hz, 1 H); 7.66(m, 1 H); 7.75(m, 1 H); 8.04(m, 2 H); 8.14(d, J=8.2 Hz, 1 H); 8.83(d, J=8.6 Hz, 1 H); 10.14(bb, 1 H); 11.03(s, 1 H). (DMSO-d6).
19c	H		1	H		-	230 (desc)	2796, 1452, 1316, 1149, 1114, 1080, 1001, 810, 646, 559.	1.80-2.26(m, 8 H); 2.04(s, 3 H); 2.30(s, 3 H); 3.41(s, 2 H); 6.89(dd, J=8.6, 1.56 Hz, 1 H); 7.16(s, 1 H); 7.22(d, J=8.6 Hz, 1 H); 7.29(s, 1 H); 7.49(dd, J=8.7, 1.7 Hz, 1 H); 7.90(d, J=1.7 Hz, 1 H); 7.98(d, J=8.7 Hz, 1 H); 10.13(bb, 1 H); 10.93(s, 1 H). (DMSO-d6).
20c	H	(CH ₃) ₂ N-	2	H		-	209-211	3377, 2951, 2798, 1469, 1429, 1321, 1158, 777, 594.	2.05(s, 6 H); 2.32(m, 2 H); 2.65(m, 2 H); 6.86(dd, J=8.6, 1.8 Hz, 1 H); 7.10(d, J=1.8 Hz, 1 H); 7.18(d, J=1.8 Hz, 1 H); 7.21(d, J=8.6 Hz, 1 H); 7.32(dd, J=7.5, 4.6 Hz, 1 H); 7.36(d, J=3.9 Hz, 1 H); 7.71(d, J=3.9 Hz, 1 H); 7.83(m, 1 H); 7.93(m, 1 H); 8.49(d, J=4.6 Hz, 1 H); 9.97(bb, 1 H); 10.79(s, 1 H). (DMSO-d6).
21c	H	(CH ₃) ₂ N-	2	H		-	192	3321, 2949, 1474, 1327, 1152, 1138, 1104, 981, 614.	2.10(s, 6 H); 2.21(m, 2 H); 2.56(m, 2 H); 6.72(d, J=8.6 Hz, 1 H); 6.96(s, 1 H); 7.03(s, 1 H); 7.07(d, J=8.6 Hz, 1 H); 7.70(m, 1 H); 8.07(d, J=7.0 Hz, 1 H); 8.29(d, J=8.8 Hz, 1 H); 10.14(bb, 1 H); 10.69(s, 1 H). (DMSO-d6).

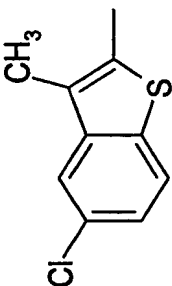
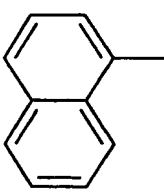
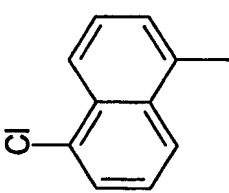
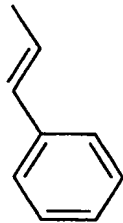
Ex	R _{1c}	R _{2c}	nc	R _{3c}	Ac	Sal	p.f. °C	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
22c	H	(CH ₃) ₂ N-	2	H		-	250 (desc)	3252, 2857, 1459, 1426, 1333, 1161, 1144, 789, 680, 589.	2.07(s, 6 H); 2.16(m, 2 H); 2.51(m, 2 H); 6.73(dd, J=8.6, 1.8 Hz, 1 H); 6.94(s, 1 H); 6.99(s, 1 H); 7.02(d, J=8.6 Hz, 1 H); 7.59(t, J=7.8 Hz, 1 H); 7.73(dd, J=8.4, 4.1 Hz, 1 H); 8.18(m, 2 H); 8.50(dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1 H); 9.20(dd, J=4.1, 1.5 Hz, 1 H); 9.45(bb, 1 H); 10.64(s, 1 H). (DMSO-d6).
23c	H	(CH ₃) ₂ N-	2	H		-	230-240 (desc)	3404, 2944, 2918, 2855, 1465, 1332, 1157, 1140, 1080, 650, 639, 526.	2.01(s, 6 H); 2.18(m, 2 H); 2.57(m, 2 H); 6.81(dd, J=8.6, 1.7 Hz, 1 H); 7.02(s, 1 H); 7.05(d, J=1.7 Hz, 1 H); 7.15(d, J=8.6 Hz, 1 H); 7.57(m, 1 H); 7.82(d, J=7.5 Hz, 1 H); 7.91(d, J=8.9 Hz, 1 H); 8.06(d, J=8.2 Hz, 1 H); 8.29(d, J=8.9 Hz, 1 H); 8.35(s, 1 H); 9.94(bb, 1 H); 10.74(s, 1 H). (DMSO-d6).
24c	H	(CH ₃) ₂ N-	2	H		-	152-154	3232, 2862, 2827, 2785, 1583, 1488, 1333, 1248, 1155, 1091, 755, 693, 571, 541.	2.16(s, 6 H); 2.37(m, 2 H); 2.66(m, 2 H); 6.80(d, J=8.6 Hz, 1 H); 6.96-7.12(m, 6 H); 7.14-7.25(m, 2 H); 7.41(m, 2 H); 7.64(dd, J=8.5, 1.9 Hz, 2 H); 9.69(bb, 1 H); 10.75(s, 1 H). (DMSO-d6).
25c	H	(CH ₃) ₂ N-	2	H		-	184-186	3451, 3388, 2950, 2775, 1466, 1322, 1159, 1095, 763, 670, 591.	2.08(s, 6 H); 2.32(m, 2 H); 2.64(m, 2 H); 6.83(dd, J=8.6, 1.9 Hz, 1 H); 7.08(d, J=2.0 Hz, 1 H); 7.11(d, J=1.9 Hz, 1 H); 7.17(d, J=8.6 Hz, 1 H); 7.34-7.50(m, 3H); 7.66(d, J=7.5 Hz, 2 H); 7.72(AB sys, J=8.6 Hz, 2 H); 7.79(AB sys, J=8.6 Hz, 2 H); 9.79(s, 1 H); 10.75(s, 1 H). (DMSO-d6).

Ex	R _{1c}	R _{2c}	nc	R _{3c}	Ac	Sal	p.f. °C	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
26c	H	(CH ₃ CH ₂) ₂ N-	2	Et		-	49-50	3386, 2970, 2931, 1474, 1337, 1167, 1151, 1130, 1073, 661, 550	0.82(t, J=7.0 Hz, 6 H); 0.98(t, J=7.0 Hz, 3 H); 2.37(q, J=7.0 Hz, 4 H); 2.49(m, 2 H); 2.54(m, 2 H); 3.66(q, J=7.1 Hz, 2 H); 6.73 (dd, J=8.61, 1.6 Hz, 1 H); 6.98(s, 1 H); 7.17 (d, J=1.6 Hz, 1 H); 7.26(d, J=8.61 Hz, 1 H); 7.56-7.72 (m, 3 H); 7.99-8.11(m, 3H); 8.26 (s, 1 H); 10.97(s, 1 H). (DMSO-d6).
Exc	R ₁	R ₂	n	R ₃	A	Sal	p.f. °C	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
27c	H		2	H		-	200-201	3366, 2951, 2816, 1460, 1421, 1319, 1283, 1157, 1114, 1078, 865, 651, 561	2.25(m, 6H); 2.27(s, 3H); 2.62(t, J=7.9 Hz, 2H); 3.52(m, 4H); 6.84(d, J=8.2 Hz, 1H); 7.06(s, 1H); 7.10(s, 1H); 7.20(d, J=8.6 Hz, 1H); 7.50(d, J=8.6 Hz, 1H); 7.92(s, 1H); 8.00 (d, J=8.6 Hz, 1H); 10.13(s, 1H); 10.80(s, 1H). (DMSO-d6)
28c	H		2	H		-	218-220	3389, 3152, 2916, 2819, 1466, 1313, 1157, 1129, 1108, 771, 587	2.30(m, 6H); 2.56(m, 2H); 3.56(m, 4H); 6.69(d, J=8.4 Hz, 1H); 6.93(s, 1H); 7.06(m, 2H); 7.48(t, J=7.3 Hz, 1H); 7.67(m, 2H); 8.02(m, 2H); 8.13 (d, J=8.1 Hz, 1H); 8.78 (d, J=8.1 Hz, 1H); 10.10(s, 1H); 10.68(s, 1H). (DMSO-d6)

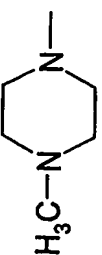
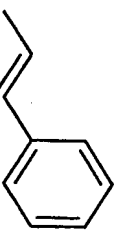
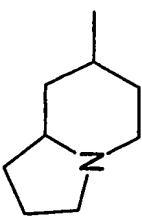
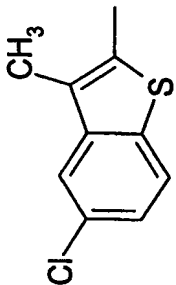
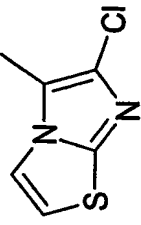
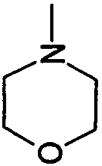
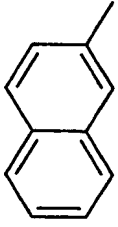
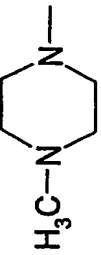
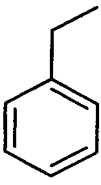
4430 0000 1 0000

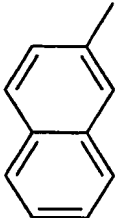
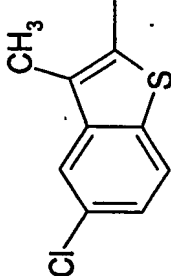
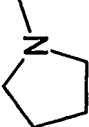
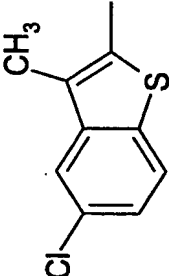
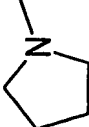
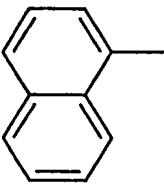
Ex	R _{1c}	R _{2c}	nc	R _{3c}	Ac	Sal	p.f. °C	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvante)
29c	H	(CH ₃ CH ₂ CH ₂) ₂ N-	2	CH ₃		-	134-136	2968, 2930, 1488, 1329, 1159, 1131, 1074, 660, 550	0.98(t, J=7.1 Hz, 6H); 2.55(m, 6H); 2.70(m, 2H); 3.67(s, 3H); 6.84 (s, 1H); 6.93(dd, J=8.6, 2 Hz, 1H); 7.10(d, J=8.7 Hz, 1H); 7.18(d, J=1.7 Hz, 1H); 7.26(s, 1H); 7.57 (m, 2H); 7.67(dd, J=8.7, 1.8 Hz, 1H); 7.84(m, 3H); 8.27(d, J=1.7 Hz, 1H). (DMSO-d6)
30c	H	(CH ₃) ₂ N-	1	H		-	148-152	3398, 2930, 1467, 1158, 1113, 1079, 861, 803, 651, 561	1.89(m, 6H); 2.29(s, 3H); 2.48(s, 2H); 6.83(m, 1H); 7.18(m, 3H); 7.50(m, 1H); 7.91(m, 1H); 8.00 (m, 1H); 10.13(b, 1H); 10.92(s, 1H). (DMSO-d6)
31c	H	(CH ₃ CH ₂ CH ₂) ₂ N-	2	H		-	76-80	3399, 2959, 2931, 1466, 1159, 1132, 902, 770, 588	0.82(t, J=6.7 Hz, 6H); 1.34(q, J=6.71 Hz, 4H); 2.31(m, 4H); 2.40(m, 2H); 2.52(m, 2H); 6.69(d, J=8.6 Hz, 1H); 7.04(m, 3H); 7.47(m, 1H); 7.66(m, 2H); 8.02(m, 2H); 8.11(d, J=8.1 Hz, 1H); 8.78(d, J=8.4 Hz, 1H); 10.12(s, 1H); 10.67(s, 1H). (DMSO-d6)
32c	H	(CH ₃ CH ₂ CH ₂) ₂ N-	2	H		-	90-95	3406, 2959, 2932, 2872, 1466, 1157, 1079, 861, 652, 561	0.80(t, J=7.3 Hz, 6H); 1.31(q, J=7.3 Hz, 4H); 2.26(m, 7H); 2.38(m, 2H); 2.56(m, 2H); 6.83(dd, J=8.4, 1.8 Hz, 1H); 7.08(s, 2H); 7.20(d, J=8.6 Hz, 1H); 7.50(dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1H); 7.90(d, J=2.0 Hz, 1H); 7.99(d, J=8.6 Hz, 1H); 10.12(b, 1H); 10.79(s, 1H). (DMSO-d6)

1438 0013 1 0


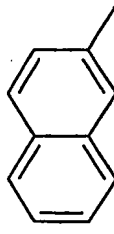
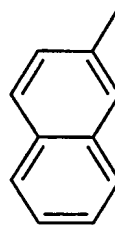
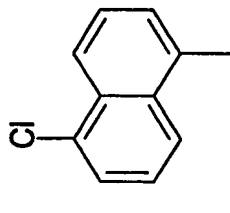
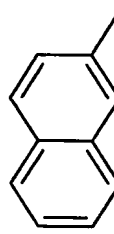
Ex	R _{1c}	R _{2c}	nc	R _{3c}	Ac	Sal	p.f. °C	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
33c	H	(CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂) ₂ N-	2	H		—	79-80	3398, 2956, 2930, 2870, 1466, 1158, 1080, 862, 801, 653, 562	0.84(t, J=6.8 Hz, 6H); 1.24(m, 8H); 2.26(s, 3H); 2.28(m, 4H); 2.39(m, 2H); 2.57(m, 2H); 6.82(dd, J=8.6, 1.9 Hz, 1H); 7.09(d, J=1.8 Hz, 2H); 7.18(d, J=8.6 Hz, 1H); 7.50(dd, J=8.6, 1.9 Hz, 1H); 7.89(d, J=1.8 Hz, 1H); 7.98(d, J=8.6 Hz, 1H); 10.14(b, 1H); 10.78(s, 1H). (DMSO-d6)
34c	H	(CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂) ₂ N-	2	H		—	111-113	3291, 2955, 2926, 2870, 1327, 1158, 1136, 772, 676, 611, 585	0.86(t, J=7.0 Hz, 6H); 1.29(m, 8H); 2.35(m, 4H); 2.41(m, 2H); 2.53(m, 2H); 6.67(dd, J=8.5, 1.9 Hz, 1H); 7.09(m, 3H); 7.48(t, J=7.9 Hz, 1H); 7.68(m, 2H); 8.01(s, 1H); 8.04(s, 1H); 8.12(d, J=8.2 Hz, 1H); 8.78(d, J=8.2 Hz, 1H); 10.13(s, 1H); 10.67(s, 1H). (DMSO-d6)
35c	H	(CH ₃ CH ₂) ₂ N-	2	H		—	154-156	3402, 2978, 1471, 1285, 1162, 1135, 1018, 780, 629, 606	0.88(t, J=6.7 Hz, 6H); 2.41(m, 6H); 2.49(m, 2H); 6.71(d, J=8.1 Hz, 1H); 6.88(s, 1H); 7.07(m, 2H); 7.66(m, 2H); 7.84(d, J=7.0 Hz, 1H); 8.09(d, J=7.0 Hz, 1H); 8.41(d, J=8.2 Hz, 1H); 8.79(d, J=8.6 Hz, 1H); 10.17(b, 1H); 10.71(s, 1H). (DMSO-d6)
36c	H	(CH ₃ CH ₂) ₂ N-	2	H		—	125-130	3404, 2972, 1473, 1319, 1142, 967, 745, 541	0.94(t, J=7.1 Hz, 6H); 2.50(q, J=7.1 Hz, 4H); 2.59(m, 2H); 2.68(m, 2H); 6.94(dd, J=8.6, 1.8 Hz, 1H); 7.26(m, 8H); 7.59(m, 2H); 9.54(b, 1H); 10.77(s, 1H). (DMSO-d6)

1433 0000 1 0 0

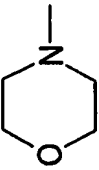
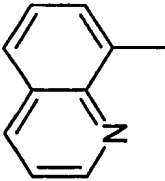
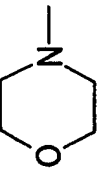
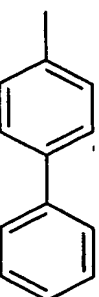
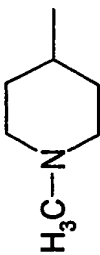
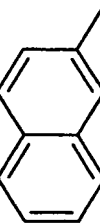
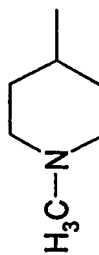
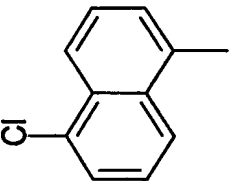
Ex	R _{1c}	R _{2c}	nc	R _{3c}	Ac	Sal	p.f. °C	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
37c	H		1	H		—	203 (desc)	2809, 1340, 1150, 746, 542	2.06(s, 3H); 2.22(m, 6H); 3.36(m 2H); 3.49(s, 2H); 6.95(dd, J=8.6, 1.8 Hz, 1H); 7.18(s, 2H); 7.24(m, 2H); 7.37(m, 3H); 7.45(d, J=1.8 Hz, 1H); 7.61(m, 2H); 9.53(s 1H); 10.90(s, 1H). (DMSO-d6)
38c	H		0	H		—	142-144	3413, 2929, 1157, 1113, 1080, 862, 651, 564	1.12(m, 3H); 1.81(m, 9H); 2.22(s, 3H); 2.93(m, 2H); 6.84(dd, J=8.5, 1.7 Hz, 1H); 6.99(s, 1H); 7.03(s, 1H); 7.20(d, J=8.6 Hz, 1H); 7.52(dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1H); 7.90(d, J=1.7 Hz, 1H); 8.00(d, J=8.6 Hz, 1H); 10.01(b, 1H); 10.61(s, 1H). (DMSO-d6)
39c	H	(CH ₃ CH ₂) ₂ N—	2	H		—	197-198	3338, 1466, 1270, 1237, 117, 986, 626	0.96(t, J=7.1 Hz, 6H); 2.53(m, 6H); 2.63(m, 2H); 6.78(dd, J=8.5, 1.6 Hz, 1H); 7.10(s, 2H); 7.18(d, J=8.6 Hz, 1H); 7.51(d, J=4.6 Hz, 1H); 7.80(d, J=4.6 Hz, 1H); 10.78(s, 1H). (DMSO-d6)
40c	H		2	H		—	85-90	3399, 3257, 2920, 2855, 2814, 1460, 1330, 1157, 1131, 1113, 1074, 659, 551, 477	2.27(m, 6H); 2.61(t, J=7.9 Hz, 2H); 3.52(t, J=4.6 Hz, 4H); 6.82(dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1H); 7.06(s, 1H); 7.07(s, 1H); 7.15(d, J=8.6 Hz, 1H); 7.61(m, 2H); 7.74(dd, J=8.8, 1.8 Hz, 1H); 7.96(d, J=8.1 Hz, 1H); 8.03(m, 2H); 8.27(s, 1H); 9.87(s, 1H); 10.74(s, 1H). (DMSO-d6)
41c	H		1	H		—	99-102	3398, 2934, 2806, 1458, 1331, 1284, 1153, 1127, 700, 542	2.11(s, 3H); 2.32(m, 6H); 3.35(m, 2H); 3.56(s, 2H); 4.29(s, 2H); 6.98(d, J=8.2 Hz, 1H); 7.29(m, 7H); 7.53(s, 1H); 9.40(s, 1H); 10.94(s, 1H). (DMSO-d6)

Ex	R _{1c}	R _{2c}	nc	R _{3c}	Ac	Sal	p.f. °C	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
42c	H	(CH ₃ CH ₂) ₂ N-	3	H		-	128-130	3259, 2973, 2939, 2827, 1468, 1332, 1159, 1131, 1075, 670, 555	0.86(t, J=7.0 Hz, 6H); 1.51(t, J=6.9 Hz, 2H); 2.27(t, J=6.9 Hz, 2H); 2.35(q, J=7.0 Hz, 4H); 2.46(m, 2H); 6.77(d, J=8.6 Hz, 1H); 7.00(s, 1H); 7.10(m, 2H); 7.60(m, 2H); 7.72(d, J=8.8 Hz, 1H); 7.95(d, J=7.9 Hz, 1H); 8.02(m, 2H); 8.26(s, 1H); 9.86(b, 1H); 10.67(s, 1H). (DMSO-d6)
43c	H	(CH ₃ CH ₂) ₂ N-	3	H		-	156-158	3247, 2969, 2938, 1467, 1340, 1159, 1113, 1080, 862, 666, 558	0.88(t, J=7.0 Hz, 6H); 1.52(m, 2H); 2.29(m, 5H); 2.37(q, J=7.0 Hz, 4H); 2.47(m, 2H); 6.81(dd, J=8.6, 1.5 Hz, 1H); 7.06(d, J=1.6 Hz, 1H); 7.12(d, J=1.5 Hz, 1H); 7.18(d, J=8.6 Hz, 1H); 7.51(dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1H); 7.91(d, J=2.0 Hz, 1H); 7.99(d, J=8.6 Hz, 1H); 10.06(b, 1H); 10.76(s, 1H). (DMSO-d6)
44c	H		2	H		-	201-203	3386, 2929, 1466, 1157, 1106, 1080, 992, 861, 650, 564	1.62(m, 4H); 2.29(s, 3H); 2.30(m, 4H); 2.36(m, 2H); 2.63(m, 2H); 6.86(d, J=8.6 Hz, 1H); 7.05(s, 1H); 7.09(s, 1H); 7.21(dd, J=8.6, 2.2 Hz, 1H); 7.50(dd, J=8.7, 2.0 Hz, 1H); 7.92(s, 1H); 7.99(dd, J=8.7, 2.2 Hz, 1H); 10.10(b, 1H); 10.81(s, 1H). (DMSO-d6)
45c	H		2	H		-	212-214	3354, 2964, 2812, 1466, 1201, 1157, 1124, 808, 773, 593	1.66(m, 4H); 2.36(m, 6H); 2.58(m, 2H); 6.71(d, J=8.6 Hz, 1H); 6.93(s, 1H); 7.02(s, 1H); 7.07(d, J=8.6 Hz, 1H); 7.48(m, 1H); 7.68(m, 2H); 8.02(dd, J=7.2, 1.2 Hz, 2H); 8.12(d, J=8.2 Hz, 1H); 8.79(d, J=8.6 Hz, 1H); 10.10(b, 1H); 10.68(s, 1H). (DMSO-d6)

4450 0002 1 02

Ex	R _{1c}	R _{2c}	nc	R _{3c}	Ac	Sal	p.f. °C	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
46c	H		2	H		—	180-182	3375, 2968, 2821, 1467, 1323, 1313, 1146, 1139, 1131, 1079, 972, 654, 549	1.60(m, 4H); 2.26(m, 4H); 2.35(m, 2H); 2.61(m, 2H); 6.82(dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1H); 7.05(m, 2H); 7.14(d, J=8.6 Hz, 1H); 7.61(m, 2H); 7.74(dd, J=8.6, 1.8 Hz, 1H); 7.95(d, J=7.9 Hz, 1H); 8.02(m, 2H); 8.27(s, 1H); 9.86(b, 1H); 10.72(s, 1H). (DMSO-d6)
47c	H	(CH ₃ CH ₂ CH ₂) ₂ N-	2	H		—	58-64 (desc)	3398, 3255, 2958, 2931, 2872, 1466, 1330, 1156, 1130, 1074, 659, 551	0.79(t, J=7.3 Hz, 6H); 1.31(q, J=7.3 Hz, 4H); 2.28(t, J=7.3 Hz, 4H); 2.42(m, 2H); 2.57(m, 2H); 6.80(dd, J=8.6, 1.7 Hz, 1H); 7.04(d, J=1.7 Hz, 1H); 7.12(m 2H); 7.60(m, 2H); 7.72(dd, J=8.6, 1.7 Hz, 1H); 7.98(m, 3H); 8.25(s, 1H); 9.87(b, 1H); 10.70(s, 1H). (DMSO-d6)
48c	H	(CH ₃) ₂ N-	2	H		—	201-203	3369, 1473, 1161, 1125, 1017, 789, 619	2.06(s, 6H); 2.15(t, J=8.2 Hz, 2H); 2.52(t, J=8.2 Hz, 2H); 6.69(d, J=8.7 Hz, 1H); 6.85(s, 1H); 7.02(s, 1H); 7.08(d, J=8.7 Hz, 1H); 7.67(m, 2H); 7.84(d, J=7.3 Hz, 1H); 8.10(d, J=7.3 Hz, 1H); 8.41(d, J=8.4 Hz, 1H); 8.79(d, J=8.7 Hz, 1H); 10.15(b, 1H); 10.70(s, 1H). (DMSO-d6)
49c	H	(CH ₃) ₂ N-	2	H		—	180-190	3399, 3255, 2943, 1466, 1330, 1156, 1131, 1075, 659, 550	2.03(s, 6H); 2.22(t, J=8.2 Hz, 2H); 2.58(t, J=8.2 Hz, 2H); 6.80(d, J=8.4 Hz, 1H); 7.04(s, 1H); 7.07(s, 1H); 7.13(d, J=8.6 Hz, 1H); 7.60(m, 2H); 7.74(d, J=8.6 Hz, 1H); 7.95(d, J=7.7 Hz, 1H); 8.02(m, 2H); 8.26(s, 1H); 9.86(b, 1H); 10.71(s, 1H). (DMSO-d6)

46c 47c 48c 49c

Ex	R _{1c}	R _{2c}	nc	R _{3c}	Ac	Sal	p.f. °C	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz) δ (disolvente)
50c	H		2	H		—	234-235	3400, 3279, 2913, 2852, 1464, 1420, 1315, 1163, 1118, 951, 592	2.29(m, 6H); 2.54(m, 2H); 3.57(m, 4H); 6.72(d, J=8.1 Hz, 1H); 7.01(m, 3H); 7.60(t, J=7.7 Hz, 1H); 7.74(d, J=8.4 Hz, 1H); 8.19(m, 2H); 8.52(d, J=8.4 Hz, 1H); 9.21(s, 1H); 9.44(s, 1H); 10.65(s, 1H). (DMSO-d6)
51c	H		2	H		—	225-228	3340, 2857, 1479, 1324, 1153, 1116, 1094, 768, 670, 588	2.29(m, 6H); 2.66(m, 2H); 3.47(m, 4H); 6.84(d, J=8.6 Hz, 1H); 7.07(s, 1H); 7.09(s, 1H); 7.18(d, J=8.4 Hz, 1H); 7.45(m, 3H); 7.70(m, 4H); 7.79(m, 2H); 9.79(s, 1H); 10.77(s, 1H). (DMSO-d6)
52c	H		2	H		—	129-131	3367, 2924, 2852, 2799, 1465, 1311, 1154, 1130, 1077, 666, 557	1.40-1.60(m, 4H); 1.83(m, 2H); 2.14(s, 3H); 2.36(m, 1H); 2.67(d, J=11.2 Hz, 2H); 6.78(d, J=8.4 Hz, 1H); 6.97(s, 1H); 7.00(s, 1H); 7.12(d, J=8.6 Hz, 1H); 7.50-7.68(m, 2H); 7.73(d, J=9.0 Hz, 1H); 8.00(m, 3H); 8.23(s, 1H); 9.78(b, 1H); 10.71(s, 1H). (DMSO-d6)
53c	H		2	H		—	246-249	3329, 2940, 2916, 1470, 1158, 1125, 1110, 1015, 791, 598	1.35-1.47(m, 4H); 1.86(m, 2H); 2.17(s, 3H); 2.28(m, 1H); 2.76(d, J=10.6 Hz, 2H); 6.68(d, J=8.8 Hz, 1H); 6.75(s, 1H); 6.94(s, 1H); 7.08(d, J=9.0 Hz, 1H); 7.60-7.73(m, 2H); 7.85(d, J=7.1 Hz, 1H); 8.06(d, J=7.1 Hz, 1H); 8.40(d, J=7.9 Hz, 1H); 8.79(d, J=9.0 Hz, 1H); 10.20(b, 1H); 10.68(s, 1H). (DMSO-d6)

4330 0008 1 02

Preparación de los compuestos de fórmula general (Id):

Ejemplo 1d.- Preparación de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-4 -il]-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida.

5 A una solución de 122 mg (0,6 mMol) de 4-amino-3-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol en 2 ml de dimetilformamida y 116 mg de N-etildiisopropilamina se le añadieron 185,5 mg (0,66 mMol) de cloruro de 5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. A continuación se evaporó a sequedad, se alcalinizó ligeramente con solución de bicarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó repetidamente con agua y solución saturada de bicarbonato sódico, se separó y se secó con sulfato sódico anhidro. La solución orgánica fue evaporada a sequedad y el sólido resultante fue purificado cromatográficamente, se obtuvieron 111 mg (42%) de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-4 -il]-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida como un sólido crema.

15 Ejemplo 2d.- Preparación de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-4-il]naftaleno-2-sulfonamida.

A partir de 122 mg (0,6 mMol) de 4-amino-1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol y 149,5 mg (0,66 mMol) de cloruro de naftaleno-2-sulfonilo se obtuvieron 121 mg (51%) del compuesto referido, por el procedimiento descrito en el ejemplo 1d, como un sólido crema.

Ejemplo 3d.- Preparación de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-4-il]naftaleno-1-sulfonamida.

25 A partir de 122 mg (0,6 mMol) de 4-amino-1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol y 149,5 mg (0,66 mMol) de cloruro de naftaleno-1-sulfonilo se obtuvieron 130 mg (55%), del compuesto referido, por el procedimiento descrito en el ejemplo 1d, como un sólido crema.

30 Ejemplo 4d.- Preparación de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-4-il]-4-fenilbencenosulfonamida.

A partir de 122 mg (0,6 mMol) de 4-amino-1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol y 169 mg (0,66 mMol) de cloruro de 4-fenilbencenosulfonilo se obtuvieron 107 mg (42%) del compuesto referido, por el procedimiento descrito en el ejemplo 1d, como un sólido crema.

Ejemplo 5d.- Preparación de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-4-il]-2-(naftalen-1-il)-etanosulfonamida.

A partir de 122 mg (0,6 mMol) de 4-amino-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol y 168 mg (0,66 mMol) de cloruro de 2-(naftalen-1-il)-etanosulfonilo se obtuvieron 52 mg (21%) del compuesto referido, por el procedimiento descrito en el ejemplo 1d, como un sólido amarillento.

Ejemplo 6d.- Preparación de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-4-il]-4-fenoxibencenosulfonamida

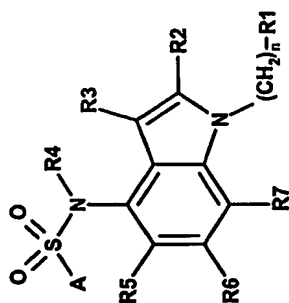
A partir de 122 mg (0,6 mMol) de 4-amino-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol y 177 mg (0,66 mMol) de cloruro de 4-fenoxibencenosulfonilo se obtuvieron 220 mg (84%), del compuesto referido, por el procedimiento descrito en el ejemplo 1d, como un aceite.

Ejemplo 7d.- Preparación de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-4-il]-3,5-diclorobencenosulfonamida.

A partir de 122 mg (0,6 mMol) de 7-amino-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol y 162 mg (0,66 mMol) de cloruro de 3,5-diclorobencenosulfonilo se obtienen 93 mg (38%) del compuesto referido, por el procedimiento descrito en el ejemplo 1d, como un sólido crema.

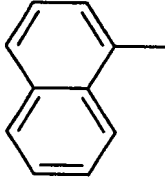
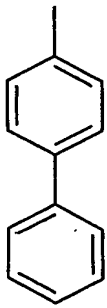
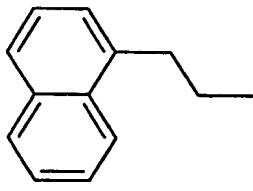
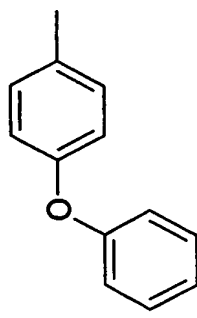
Los rendimientos son indicativos y no se realizó ningún esfuerzo añadido para mejorarlos.

El punto de fusión y los datos espectroscópicos para la identificación de algunos de los compuestos objeto de la presente invención se indican en la tabla siguiente

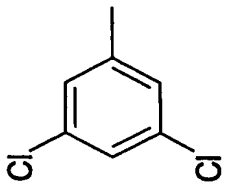


Ex	R _{1d}	R _{2d}	R _{3d}	R _{4d}	R _{5d}	R _{6d}	R _{7d}	nd	Ad	p.f. °C	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
1d	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		78-80	3430, 2951, 1492, 1328, 1156, 1115, 1079, 859, 750, 649, 569.	2,10(s, 6H); 2,28(s, 3H); 2,50(m, 2H); 4,14(t, 2H, J=6,3 Hz); 6,43(d, 1H, J=2,0 Hz); 6,92(d, 1H, J=7,5 Hz); 7,00(t, 1H, J=7,7 Hz); 7,17(d, 1H, J=2,2 Hz); 7,25(d, 1H, J=7,5 Hz); 7,49(d, 1H, J=8,4 Hz); 7,85(s, 1H); 7,99(d, 1H, J=8,5 Hz). (DMSO-d6)
2d	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		156-158	3448, 2821, 1492, 1314, 1238, 1158, 1127, 1075, 1009, 752, 656, 645, 554, 543, 484.	2,08(s, 6H); 2,48(m, 2H); 4,10(t, 2H, J=6,6 Hz); 6,58(d, 1H, J=3,1 Hz); 6,85-6,96(m, 2H); 7,15(d, 1H, J=7,8 Hz); 7,19(d, 1H, J=3,1 Hz); 7,54-7,68(m, 2H); 7,83(dd, 1H, J=8,6 Hz, J'=1,8 Hz); 7,94(d, 1H, J=8,1 Hz). (DMSO-d6)

2020 0003 1 02

Ex	R _{1d}	R _{2d}	R _{3d}	R _{4d}	R _{5d}	R _{6d}	R _{7d}	nd	Ad	p.f. °C	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
3d	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		169-172	3279, 2943, 1403, 1318, 1162, 1132, 1003, 767, 745.	2,08(s, 6H); 2,46(m, 2H); 4,07(t, 2H, J=6,7 Hz); 6,45(d, 1H, J=3,2 Hz); 6,81(d, 1H, J=6,8 Hz); 6,88(t, 1H, J=7,7 Hz); 7,09(d, 1H, J=8,2 Hz); 7,12(d, 1H, J=3,2 Hz); 7,52(m, 1H); 7,62(m, 1H); 7,70(m, 1H); 8,01(d, 1H, J=8,2 Hz); 8,11(m, 2H), 8,87(d, 1H, J=8,4 Hz). (DMSO-d6)
4d	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		137-140	3262, 2943, 1492, 1330, 1160, 1096, 750, 670, 590, 531.	2,10(s, 6H); 2,51(m, 2H); 4,14(t, 2H, J=6,6 Hz); 6,61(d, 1H, J=3,0 Hz); 6,90(d, 1H, J=7,0 Hz); 6,97(t, 1H, J=7,8 Hz); 7,19(d, 1H, J=7,8 Hz); 7,23(d, 1H, J=3,2 Hz); 7,36-7,69(m, 3H); 7,65(d, 2H, J=6,8 Hz); 7,76(AB sys, 2H, J=8,6 Hz); 7,82(AB sys, 2H, J=8,5 Hz). (DMSO-d6)
5d	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		47-54	3430, 3255, 2941, 2760, 1492, 1322, 1150, 748.	2,16(s, 6H); 2,59(m, 2H); 3,35(m, 4H); 4,24(t, 2H, J=6,3 Hz); 6,89(m, 1H, J=3,1 Hz); 7,05-7,11(m, 2H); 7,22(m, 1H); 7,28-7,38(m, 4H); 7,41(m, 2H); 7,74(d, 1H, J=7,18 Hz); 7,86(d, 1H, J=8,2 Hz). (DMSO-d6)
6d	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		aceite	2944, 2776, 1488, 1343, 1244, 1156, 1094, 751, 695	2,12(s, 6H); 2,52(m, 2H); 4,15(t, 2H, J=6,5 Hz); 6,51(d, 1H, J=3,0 Hz); 6,85(d, 1H, J=7,6 Hz); 6,97(m, 3H); 7,03(d, 2H, J=7,6 Hz); 7,20(d, 2H, J=8,1 Hz); 7,24(d, 1H, J=3,2 Hz); 7,42(t, 2H, J=7,9 Hz); 7,70(d, 2H, J=8,9 Hz). (DMSO-d6)

4430 0000 1 0000

Ex	R _{1d}	R _{2d}	R _{3d}	R _{4d}	R _{5d}	R _{6d}	R _{7d}	nd	Ad	p.f. °C	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
7d	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		113-118	3255, 3072, 2935, 1570, 1492, 1340, 1169, 1138, 803, 747, 670, 594.	2,12(s, 6H); 2,54(t, 2H, J=6,6); 4,17(t, 2H, J=6,5 Hz); 6,42(d, 1H, J=3,1 Hz); 6,82(d, 1H, J=7,6 Hz); 7,02(t, 1H, J=8,0 Hz); 7,26-7,30(m, 2H); 7,63(d, 2H, J=1,9 Hz); 7,86(t, 1H, J=1,8 Hz). (DMSO-d6)

2023 09 03 14 03

Preparación de los compuestos de fórmula general (Ie):

Ejemplo 2e.- Preparación de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]naftaleno-2-sulfonamida. A una solución de 122 mg (0,6 mMol) de 5-amino-1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol en 3 ml de dimetilformamida y 116 mg de N-etildiisopropilamina se le añaden 150 mg (0,66 mMol) de cloruro de naftaleno-2-sulfonilo. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. A continuación se evapora a sequedad, se alcaliniza ligeramente con solución de bicarbonato sódico y se extrae con cloroformo. La fase orgánica se lava repetidamente con agua y solución saturada de bicarbonato sódico, se separa y se seca con sulfato sódico anhidro. La solución orgánica se evapora a sequedad y el sólido resultante se purifica por cromatografía obteniéndose 187 mg (80%) de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]naftaleno-2-sulfonamida.

Ejemplo 10e.- Preparación de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]benzo-[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonamida

A una solución de 168 mg (0,6 mMol) de 5-amino-1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol en 5 ml de piridina y 311 mg de N-etildiisopropilamina se le añaden 116 mg (0,66 mMol) de cloruro de benzo-[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilo. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación se evapora a sequedad, se alcaliniza ligeramente con solución de bicarbonato sódico y se extrae con cloroformo. La fase orgánica se lava repetidamente con agua y solución saturada de bicarbonato sódico, se separa y se seca con sulfato sódico anhidro. La solución orgánica se evapora a sequedad y el sólido resultante se trata con éter etílico obteniéndose 183 mg (76%) de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]benzo-[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonamida.

Ejemplo 17e.- Preparación de N-[1-(2-pirrolidin-1il-etil)-1*H*-indol-5-il]naftaleno-1-sulfonamida.

A una solución de 335 mg (0,8 mMol) de 5-amino-1-(2-pirrolidin-1il-etil)-1*H*-indol en 10 ml de cloruro de metileno y 0,44 ml de trietilamina se le añaden 199 mg (0,88 mMol) de cloruro de naftaleno-1-sulfonilo. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. A continuación se alcaliniza ligeramente con solución de

bicarbonato sódico y se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica se lava repetidamente con agua y solución saturada de bicarbonato sódico, se separa y se seca con sulfato sódico anhidro. La solución orgánica se evapora a sequedad y el sólido resultante se trata con éter etílico obteniéndose 264 mg (79%) de N-[1-(2-pirrolidin-1il-
5 etil)-1H-indol-5-il]naftaleno-1-sulfonamida como un sólido.

Los rendimientos son indicativos y no se realizó ningún esfuerzo añadido para mejorarlos.

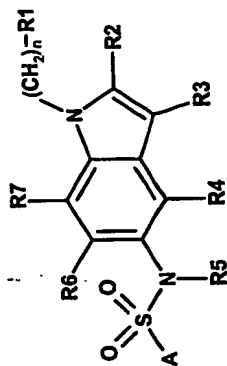
El punto de fusión y los datos espectroscópicos para la identificación de algunos de los compuestos objeto de la presente invención se indican en la tabla siguiente

4

5

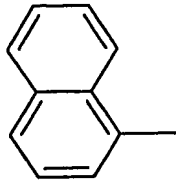
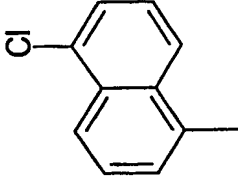
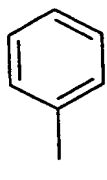
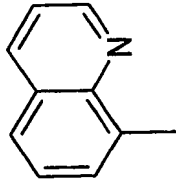
6

7

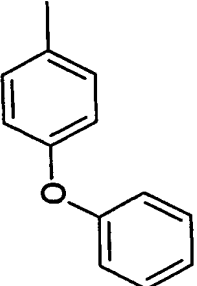
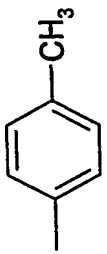
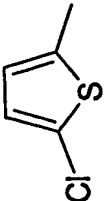
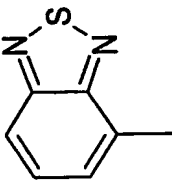






Ex	R1e	R2e	R3e	R4e	R5e	R6e	R7e	ne	Ae	p.f. °C	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvante)
1e	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		71-73	2950, 1334, 1160, 1080, 862, 652, 560.	2,11(s, 6H); 2,36(s, 3H); 2,51(m, 2H); 4,14(t, 2H, J=6,6 Hz); 6,30(d, 1H, J=3 Hz); 7,32 (m, 2H); 7,50(dd, 1H, J=8,7 Hz, J'=2,0 Hz); 7,93(d, 1H, J=2,0 Hz); 7,99(d, 1H, J=8,7 Hz). (DMSO-d6)
2e	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		54-57	3254, 3049, 2945, 1463, 1330, 1160, 1074, 658, 550.	2,26(s, 6H); 2,63(t, 2H, J=7,1 Hz); 4,14(t, 2H, J=7,1 Hz); 6,35(d, 1H, J=3,1 Hz); 6,88 (dd, 1H, J=8,6 Hz, J'=2,0 Hz); 7,10(d, 1H, 3,1 Hz); 7,15(d, 1H, J=8,6 Hz); 7,31(d, 1H, J=2,0 Hz); 7,50-7,63(m, 2H); 7,69(dd, 1H, J=8,7 Hz, J'=1,8 Hz); 7,84(m, 3H); 8,29(s, 1H). (CDCl ₃)

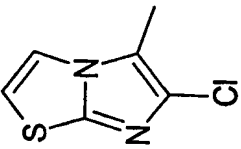
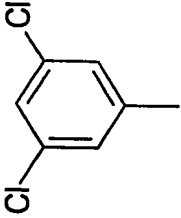
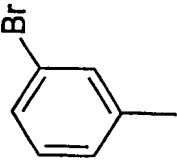
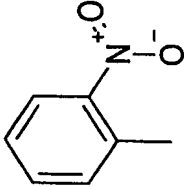
Pub. 2013 7 23

Ex	R1e	R2e	R3e	R4e	R5e	R6e	R7e	Ae	p.f. °C	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvante)
3e	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	2		179-181	3106, 2783, 1491, 1318, 1159, 1130, 763, 586, 503.	2,25(s, 6H); 2,63(t, 2H, J=7.0 Hz); 4,11(t, 2H, J=7.0 Hz); 6,28(d, 1H, J=3.1 Hz); 6,68(dd, 1H, J=8.6 Hz, J'=2.0 Hz); 7,03-7,11(m, 3H); 7,37(m, 1H); 7,58-7,70(m, 2H); 7,94(d, 1H, J=8.7 Hz); 8,00(d, 1H, J=7.9 Hz); 8,06(d, 1H, J=7.3 Hz); 8,73(d, 1H, J=8.7 Hz). (CDCl ₃)
4e	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	2		172-174	3257, 2935, 2768, 1488, 1334, 1167, 1138, 1013, 790, 606.	2,26(s, 6H); 2,63(t, 2H, J=7.1 Hz); 4,13(t, 2H, J=7.1 Hz); 6,30(d, 1H, J=3.1 Hz); 6,66(dd, 1H, J=8.6 Hz, J'=2.0 Hz); 7,05(d, 1H, J=8.7 Hz); 7,08(d, 1H, J=3.1 Hz); 7,11(d, 1H, J=2.0 Hz); 7,46-7,58(m, 2H); 7,69(d, 1H, J=7.5 Hz); 8,13(d, 1H, J=7.5 Hz); 8,50(d, 1H, J=8.6 Hz); 8,69(d, 1H, J=8.8 Hz). (CDCl ₃)
5e	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	2		139-141	1463, 1334, 1306, 1164, 1090, 725, 589.	2,28(s, 6H); 2,66(t, 2H, J=7.1 Hz); 4,17(t, 2H, J=7.1 Hz); 6,38(d, 1H, J=3.1 Hz); 6,88(dd, 1H, J=8.6 Hz, J'=2.0 Hz); 7,13(d, 1H, J=3.1 Hz); 7,18(d, 1H, J=8.6 Hz); 7,27(m, 1H); 7,39(m, 2H); 7,48(m, 1H); 7,69(m, 2H). (CDCl ₃)
6e	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	2		161-164	3095, 3028, 2776, 1492, 1459, 1322, 1158, 1141, 782, 736, 596, 507.	2,23(s, 6H); 2,58(t, 2H, J=7.1 Hz); 4,08(t, 2H, J=7.1 Hz); 6,24(d, 1H, J=3.1 Hz); 6,88(dd, 1H, J=8.8, J'=2.0 Hz); 7,03(d, 1H, J=3.1 Hz); 7,07(d, 1H, J=8.8 Hz); 7,10(d, 1H, J=2.0 Hz); 7,51(t, 1H, J=7.8 Hz); 7,64(dd, 1H, J=8.5, J'=4.3 Hz); 8,00(d, 1H, J=8.2 Hz); 8,26(m, 1H); 8,30(dd, 1H, J=8.2, J'=1.5 Hz); 8,40(s, 1H); 9,20(dd, 1H, J=4.1, J'=1.4 Hz). (CDCl ₃)

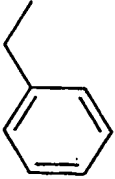
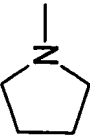

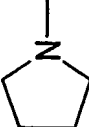
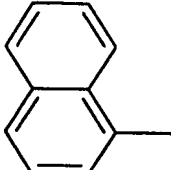
1000 900 800 700 600 500 400 300 200 100 0

Ex	R1e	R2e	R3e	R4e	R5e	R6e	R7e	ne	Ae	p.f. °C	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
7e	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		138-140	3255, 2951, 1583, 1488, 1332, 1245, 1156, 1092, 866, 695, 569.	2,28(s, 6H); 2,67(t, 2H, J=7,1 Hz); 4,18(t, 2H, J=7,1 Hz); 6,40(d, 1H, J=3,1 Hz); 6,92(m, 3H); 7,02(d, 2H, J=7,7 Hz); 7,14(d, 1H, J=3,1 Hz); 7,20(d, 2H, J=8,5 Hz); 7,28(d, 1H, J=1,9 Hz); 7,37(m, 2H); 7,64(d, 2H, J=8,6 Hz). (CDCl ₃)
8e	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		126-128	1474, 1287, 1156, 1088, 973, 730, 654, 554, 538.	2,31(s, 6H); 2,36(s, 3H); 2,72(t, 2H, J=7,1 Hz); 4,20(t, 2H, J=7,1 Hz); 6,39(d, 1H, J=3,1 Hz); 6,90(dd, 1H, J=8,6 Hz, J'=1,6 Hz); 7,13(d, 1H, J=3,1 Hz); 7,16-7,20(m, 3H); 7,26(m, 1H); 7,57(d, 2H, J=8,3 Hz). (CDCl ₃)
9e	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		145-147	3095, 2951, 1416, 1319, 1148, 989, 730, 605, 537.	2,33(s, 6H); 2,74(m, 2H); 4,24(t, 2H, J=7,1 Hz); 6,44(d, 1H, J=3,1 Hz); 6,79(d, 1H, J=4,0 Hz); 6,95(dd, 1H, J=8,7 Hz, J'=2,0 Hz); 7,15(d, 1H, J=4,0 Hz); 7,17(d, 1H, J=3,1 Hz); 7,24(d, 1H, J=8,7 Hz); 7,35(d, 1H, J=2,0 Hz). (DMSO-d6)
10e	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		166-168	3103, 2783, 1526, 1488, 1331, 1154, 1140, 973, 734, 607.	2,26(s, 6H); 2,63(t, 2H, J=7,1 Hz); 4,12(t, 2H, J=7,1 Hz); 6,29(d, 1H, J=3,1 Hz); 6,80(dd, 1H, J=8,7 Hz, J'=2,0 Hz); 7,07(m, 2H); 7,15(d, 1H, J=1,5 Hz); 7,57(dd, 1H, J=8,8 Hz, J'=7,1 Hz); 8,10(d, 1H, J=7,1 Hz); 8,16(d, 1H, J=8,8 Hz). (CDCl ₃)

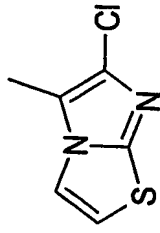
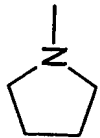
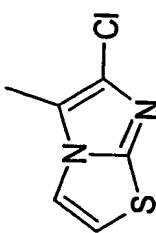





Ex	R1e	R2e	R3e	R4e	R5e	R6e	R7e	ne	Ae	p.f. °C	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
11e	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		50-52	3103, 2943, 1457, 1336, 1326, 1244, 1177, 1142, 727, 628, 528.	2,26(s, 6H); 2,64(t, 2H, J=6,4 Hz); 4,16(t, 2H, J=6,4 Hz); 6,39(m, 1H); 6,78 (d, 1H, J=4,0 Hz); 6,94(d, 1H, J=8,4 Hz); 7,15(m, 2H); 7,39(s, 1H); 7,55(d, 1H, J=4,0 Hz). (CDCl ₃)
12e	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		124-126	3064, 2935, 1333, 1166, 1136, 596, 587.	2,28(s, 6H); 2,67(t, 2H, J=7,0 Hz); 4,19(t, 2H, J=7,0 Hz); 6,43(d, 1H, J=3,1 Hz); 6,85 (dd, 1H, J=8,6 Hz, J=2,0 Hz); 7,17(d, 1H, J=3,1 Hz); 7,22(d, 1H, J=8,6 Hz); 7,31(d, 1H, J=2,0 Hz); 7,48(t, 1H, J=1,8 Hz); 7,56(d, 2H, J=1,8 Hz). (CDCl ₃)
13e	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		114-116	1464, 1335, 1286, 1161, 722, 584.	2,28(s, 6H); 2,67(t, 2H, J=7,0 Hz); 4,19(t, 2H, J=7,0 Hz); 6,41(d, 1H, J=2,9 Hz); 6,87 (d, 1H, J=8,8 Hz); 7,15(d, 1H, J=2,9 Hz); 7,19-7,29(m, 3H); 7,56(d, 1H, J=7,8 Hz); 7,63(d, 1H, J=7,9 Hz); 7,88(s, 1H). (CDCl ₃)
14e	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		138-140	1541, 1481, 1365, 1330, 1235, 1150, 1124, 736, 580.	2,28(s, 6H); 2,66(t, 2H, J=7,1 Hz); 4,17(t, 2H, J=7,1 Hz); 6,40(d, 1H, J=2,9 Hz); 7,03 (dd, 1H, J=8,7 Hz, J=1,8 Hz); 7,15(d, 1H, J=2,9 Hz); 7,21(d, 1H, J=8,7 Hz); 7,39(d, 1H, J=1,8 Hz); 7,48(m, 1H); 7,65(m, 1H); 7,71(d, 1H, J=8,8 Hz); 7,86(d, 1H, J=7,8 Hz). (CDCl ₃)

WUO 0003 4 03

Ex	R1e	R2e	R3e	R4e	R5e	R6e	R7e	ne	Ae	p.f. °C	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (solvente)
15e	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		163-166	1329, 1288, 1153, 1126, 694, 545, 509.	2,30(s, 6H); 2,70(t, 2H, J=7,1 Hz); 4,22(t, 2H, J=7,1 Hz); 4,29(s, 2H); 6,48(d, 1H, J=3,1 Hz); 7,04 (dd, 1H, J=8,8 Hz, J'=2,2 Hz); 7,19(d, 1H, J=3,1 Hz); 7,31(d, 1H, J=8,8 Hz); 7,33-7,40(m, 5H); 7,49(d, 1H, J=2,2 Hz). (CDCl ₃)
16e		H	H	H	H	H	H	2		138-140	2960, 1481, 1323, 1161, 1151, 1074, 659, 549, 480.	1,57(m, 4H); 2,37(m, 4H); 2,66(t, 2H, J=6,8 Hz); 4,12(t, 2H, J=6,8 Hz); 6,25(d, 1H, J=3,1 Hz); 6,82 (dd, 1H, J=8,8 Hz, J'=2,0 Hz); 7,22(d, 1H, 2,0 Hz); 7,25(d, 1H, J=8,6 Hz); 7,29(d, 1H, J=3,1 Hz); 7,54-7,66(m, 2H); 7,74(dd, 1H, J=8,7 Hz, J'=1,8 Hz); 7,94(m, 1H); 8,03(m, 2H); 8,28(s, 1H). (CDCl ₃)
17e		H	H	H	H	H	H	2		186-189	2814, 1491, 1291, 1158, 1128, 763, 585.	1,59(m, 4H); 2,39(m, 4H); 2,67(t, 2H, J=6,8 Hz); 4,11(t, 2H, J=6,8 Hz); 6,21(d, 1H, J=3,1 Hz); 6,70 (dd, 1H, J=8,8 Hz, J'=1,8 Hz); 7,10(d, 1H, 1,8 Hz); 7,20(d, 1H, J=8,8 Hz); 7,27(d, 1H, J=3,1 Hz); 7,50(m, 1H); 7,60-7,74(m, 2H); 8,03(m 2H); 8,11(d, 1H, J=8,1 Hz); 8,76(d, 1H, J=8,6 Hz). (CDCl ₃)

14-00000-0003 L 03

Ex	R1e	R2e	R3e	R4e	R5e	R6e	R7e	ne	Ae	p.f. °C	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
27e	(CH ₃ CH ₂) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		68-70	3110, 2969, 1458, 1271, 1249, 1179, 1140, 727, 651.	1,00(t, 6H, J=7,0 Hz); 2,60(q, 4H, J=7,0 Hz); 2,81(t, 2H, J=6,7 Hz); 4,21(t, 2H, J=6,7 Hz); 6,38(d, 1H J=3,0 Hz); 6,79 (d, 1H, J=4,5 Hz); 6,96(dd, 1H, J=8,6, J'=1,7 Hz); 7,14(d, 1H, 3,0 Hz); 7,19(d, 1H, J=8,8 Hz); 7,40(d, 1H, J=1,5 Hz); 7,59(d, 1H, J=4,4 Hz). (CDCl ₃)
28e		H	H	H	H	H	H	2		81-84	3119, 2951, 2798, 1458, 1271, 1248, 1178, 1140, 727, 623.	1,85(m, 6H); 2,68(m, 4H); 3,00(m, 2H); 4,38(m, 2H); 6,40(d, 1H J=3,1 Hz); 6,82 (d, 1H, J=4,5 Hz); 6,96(d, 1H, J=8,6 Hz); 7,19(d, 1H, 2,7 Hz); 7,22(m, 1H); 7,41(m, 1H); 7,64(d, 1H, J=4,5 Hz). (CDCl ₃)

2020-09-03 10:03

Preparación de los compuestos de fórmula general (If):

Ejemplo 1f.- Preparación de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-6-il]-5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofeno-2-sulfonamida.

A una solución de 122 mg (0,6 mMol) de 6-amino-1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol en 2 ml de dimetilformamida y 116 mg de N-etildiisopropilamina se le añaden 185,6 mg (0,66 mMol) de cloruro de 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofeno-2-sulfonilo. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. A continuación se evapora a sequedad, se alcaliniza ligeramente con solución de bicarbonato sódico y se extrae con cloroformo. La fase orgánica se lava repetidamente con agua y solución saturada de bicarbonato sódico, se separa y se seca con sulfato sódico anhidro. La solución orgánica se evapora a sequedad y el sólido resultante se purifica cromatográficamente obteniéndose 180 mg (67%) de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-6-il]-5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofeno-2-sulfonamida como un sólido amorfo.

Ejemplo 2f.- Preparación de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-6-il]naftaleno-2-sulfonamida.

A partir de 122 mg (0,6 mMol) de 6-amino-1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol y 150 mg (0,66 mMol) de cloruro de 2-naftalensulfonilo se obtienen 187 mg (80%) del compuesto referido por el procedimiento descrito en el ejemplo 1f, como un sólido.

Ejemplo 3f.- Preparación de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-6-il]naftaleno-1-sulfonamida.

A partir de 122 mg (0,6 mMol) de 6-amino-1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol y 150 mg (0,66 mMol) de cloruro de 1-naftalensulfonilo se obtienen 157 mg (67%) del compuesto referido por el procedimiento descrito en el ejemplo 1f, como un sólido.

Ejemplo 4f.- Preparación de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-6-il]-6-cloroimidazo[2,1-*b*]tiazol-5-sulfonamida.

A partir de 122 mg (0,6 mMol) de 6-amino-1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol y 170 mg (0,66 mMol) de cloruro de 6-cloroimidazo[2,1-*b*]tiazol-5-sulfonilo se obtienen 170 mg (67%) del compuesto referido por el procedimiento descrito en el ejemplo 1f, como un sólido.

Ejemplo 5f.- Preparación de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-6-il]-4-fenilbencenosulfonamida.

A partir de 122 mg (0,6 mMol) de 6-amino-1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol y 167 mg (0,66 mMol) de cloruro de 4-fenilbencenosulfonilo se obtienen 184 mg (73%) del compuesto referido por el procedimiento descrito en el ejemplo 1f, como un sólido.

Ejemplo 6f.- Preparación de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-6-il]-2-(naftalen-1-il)-etanosulfonamida.

A partir de 122 mg (0,6 mMol) de 6-amino-1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol y 168 mg (0,66 mMol) de cloruro de 2-(naftalen-1-il)-etanosulfonilo se obtienen 100 mg (40%) del compuesto referido por el procedimiento descrito en el ejemplo 1f, como un sólido.

Ejemplo 7f.- Preparación de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-6-il]-4-fenoxibencenosulfonamida.

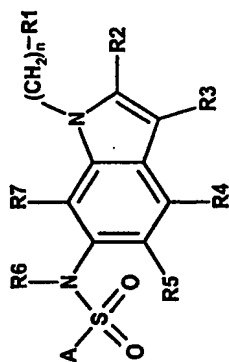
A partir de 122 mg (0,6 mMol) de 6-amino-1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol y 177 mg (0,66 mMol) de cloruro de 4-fenoxibencenosulfonilo se obtienen 190 mg (73%) del compuesto referido por el procedimiento descrito en el ejemplo 1f, como un sólido.

Ejemplo 8f.- Preparación de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-6-il]-3,5-diclorobencenosulfonamida.

A partir de 122 mg (0,6 mMol) de 6-amino-1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol y 162 mg (0,66 mMol) de cloruro de 3,5-diclorobencenosulfonilo se obtienen 100 mg (41%) del compuesto referido por el procedimiento descrito en el ejemplo 1f, como un sólido.

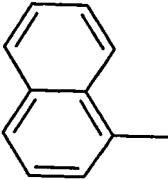
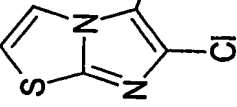
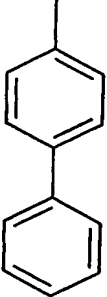
Los rendimientos son indicativos y no se realizó ningún esfuerzo añadido para mejorarlos.

El punto de fusión y los datos espectroscópicos para la identificación de algunos de los compuestos objeto de la presente invención se indican en la tabla siguiente

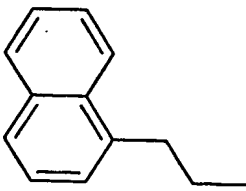
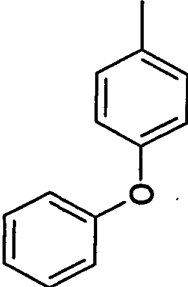
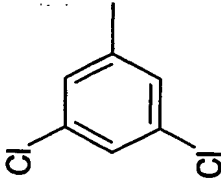


Ex	R1f	R2f	R3f	R4f	R5f	R6f	R7f	nf	Af	p.f. °C	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
1f	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		amorfo	3422, 3247, 2943, 1467, 1340, 1158, 1114, 1080, 862, 651, 557.	2,19(s, 9H); 2,55(t, 2H, J=6,7 Hz); 4,13(t, 2H, J=6,7 Hz); 6,42(d, 1H, 3,1 Hz); 6,69(dd, 1H, J=8,3 Hz, J'=1,9 Hz); 7,13(d, 1H, 3,1 Hz); 7,23(m, 1H); 7,45-7,37(m, 2H); 7,63(d, 1H, J=2,0 Hz); 7,69(d, 1H, J=8,6 Hz). (DMSO-d6)
2f	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		140-143	3422, 3246, 2935, 2760, 1468, 1336, 1159, 1132, 1074, 753, 711, 678, 553.	2,19(s, 6H); 2,55(t, 2H, J=7,0 Hz); 4,11(t, 2H, J=7,0 Hz); 6,39(d, 1H, J=3,1 Hz); 6,67(dd, 1H, J=8,3 Hz, J'=1,4 Hz); 7,10(d, 1H, J=3,1 Hz); 7,19(s, 1H); 7,39(d, 1H, J=8,4 Hz); 7,49-7,65(m, 2H); 7,69(dd, 1H, J=8,9 Hz, J'=1,6 Hz); 7,81-7,88(m, 3H); 8,29(s, 1H). (DMSO-d6)

439 0003 1 02

Ex	R1f	R2f	R3f	R4f	R5f	R6f	R7f	nf	Af	p.f. °C	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
3f	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		139-142	3437, 2943, 1507, 1461, 1330, 1192, 1162, 1135, 961 813, 763, 580, 472.	2,21(s, 6H); 2,50(t, 2H, J=7,0 Hz); 4,03(t, 2H, J=7,0 Hz); 6,35(d, 1H, J=3,1 Hz); 6,48(dd, 1H, J=8,4Hz, J'=1,7Hz); 7,00(s, 1H); 7,05(d, 1H, J=3,1 Hz); 7,29(m, 1H); 7,37(t, 1H, J=7,8 Hz); 7,60(m, 1H); 7,67(m, 1H); 7,92(d, 1H, J=8,1 Hz); 7,98(d, 1H, J=8,1 Hz); 8,10(d, 1H, J=7,3 Hz); 8,73(d, 1H, J=8,8 Hz). (DMSO-d6)
4f	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		amorfo	3448, 3110, 2814, 1459, 1325, 1250, 1178, 1141, 621.	2,28(s, 6 H); 2,61(t, 2H, J=7,0 Hz); 4,14(t, 2H, J=7,0 Hz); 6,41(d, 1H, J=3,1 Hz); 6,81(m, 2H); 7,12(d, 1H, J=3,1 Hz); 7,19(m, 1H); 7,42(d, 1H, J=8,2 Hz); 7,56(d, 1H, J=4,6 Hz). (DMSO-d6).
5f	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		amorfo	3256, 2951, 2776, 1468, 1333, 1159, 1095, 763, 670, 591.	2,24(s, 6 H); 2,62(t, 2 H, J=7,0 Hz); 4,15(t, 2 H, J=7,0 Hz); 6,42(d, 1H, J=3,1 Hz); 6,70(d, 1H, J=8,4 Hz); 7,12(d, 1H, J=3,1 Hz); 7,25(d, 1H, J=3,3 Hz); 7,34-7,48(m, 4H); 7,53 (m , 2H); 7,59(AB sys, 2H, J=8,3 Hz); 7,78(AB sys, 2H, J=8,3 Hz). (DMSO-d6).

4430 0006 1 08

Ex	R1f	R2f	R3f	R4f	R5f	R6f	R7f	nf	Af	p.f. °C	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
6f	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		amorpho	3254, 2944, 1509, 1468, 1326, 1147, 970, 782, 716, 540.	2,15(s, 6H); 2,62(t, 2H, J=7,1 Hz); 3,38(m, 2H); 3,49 (m, 2H); 4,22(t, 2H, J=7,1 Hz); 6,47(d, 1H, J=2,8 Hz); 7,04(m, 2H); 7,23(d, 1H, J=3,1 Hz); 7,26-7,45(m, 5H); 7,56(d, 1H, J=8,4 Hz); 7,68(dd, 1H, J=7,5 Hz, J'=1,5 Hz); 7,77(d, 1H, J=8,3 Hz). (DMSO-d6)
7f	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		amorpho	3255, 2935, 2768, 1583, 1488, 1334, 1245, 1154, 1093, 694, 570, 539.	2,28(s, 6 H); 2,65(t, 2 H, J=7,0 Hz); 4,16(t, 2 H, J=7,0 Hz); 6,42(d, 1H, J=3,0 Hz); 6,65(dd, 1H, J=8,4 Hz J'=1,7 Hz); 6,90(AB sys, 2H, J=8,8 Hz); 7,00(AB sys, 2H, J=7,9 Hz); 7,13 (d, 1H, J=3,1 Hz); 7,19(m, 1H); 7,24(m, 1H); 7,37(m, 2H); 7,43 (d, 1H, J=8,3 Hz); 7,65(AB sys, 2H, J=8,9 Hz). (DMSO-d6).
8f	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		150-159	3437, 3072, 2920 1568, 1471, 1346, 1303, 1171, 1140, 799, 670, 598.	2,29(s, 6H); 2,66(t, 2H, J=6,8 Hz); 4,18 (t, 2H, J=6,8 Hz); 6,45 (d, 1H); 6,67(d, 1H, J=8,4 Hz); 7,15(m, 1H); 7,19(m, 1H); 7,46(m, 2H); 7,59 (m, 2H). (DMSO-d6)

1430 0003 1 03

Preparación de los compuestos de fórmula general (I_g):

Ejemplo 1g.- Preparación N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-7-il]naftaleno-1-sulfonamida.

A una solución de 122 mg (0,6 mMol) de 7-amino-3-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol en 2 ml de dimetilformamida y 116 mg de N-etildiisopropilamina se le añadieron 149,5 mg (0,66 mMol) de cloruro de naftaleno-1-sulfonilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. A continuación se evaporó a sequedad, se alcalinizó ligeramente con solución de bicarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó repetidamente con agua y solución saturada de bicarbonato sódico, se separó y se secó con sulfato sódico anhidro. La solución orgánica fue evaporada a sequedad y el sólido resultante fue purificado cromatográficamente, se obtuvieron 120 mg (51%) de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-7-il]naftaleno-1-sulfonamida como un sólido crema.

Ejemplo 2g.- Preparación de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-7-il]-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida.

A partir de 122 mg (0,6 mMol) de 7-amino-1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol y 166 mg (0,66 mMol) de cloruro de 5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonilo se obtuvieron 80 mg (30%) del compuesto referido, por el procedimiento descrito en el ejemplo 1g, como un sólido amarillento.

Ejemplo 3g.- Preparación de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-7-il]-4-fenilbencenosulfonamida.

A partir de 122 mg (0,6 mMol) de 7-amino-1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol y 167 mg (0,66 mMol) de cloruro de 4-fenilbencenosulfonilo se obtuvieron 27 mg (11%), del compuesto referido, por el procedimiento descrito en el ejemplo 1g, como un sólido crema.

Ejemplo 4g.- Preparación de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-7-il]-6-cloroimidazo[2,1-*b*]tiazol-5-sulfonamida

A partir de 122 mg (0,6 mMol) de 7-amino-1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol y 170 mg (0,66 mMol) de cloruro de 6-cloroimidazo[2,1-*b*]tiazol-5-sulfonilo se obtuvieron 69 mg (27%) del compuesto referido, por el procedimiento descrito en el ejemplo 1g, como un sólido crema.

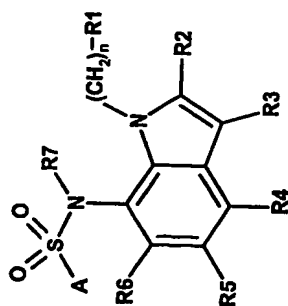
Los rendimientos son indicativos y no se realizó ningún esfuerzo añadido para mejorarlos.

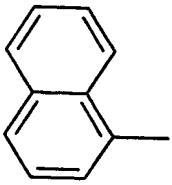
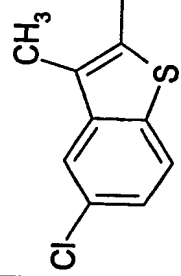
El punto de fusión y los datos espectroscópicos para la identificación de algunos de los compuestos objeto de la presente invención se indican en la tabla siguiente

4

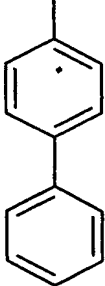
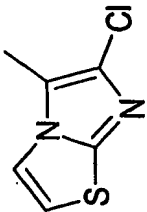
4

4
4
4
44
4
4
4



Ex	R _{1g}	R _{2g}	R _{3g}	R _{4g}	R _{5g}	R _{6g}	R _{7g}	ng	Ag	p.f. °C	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
1g	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		54-58	3422, 3057, 2943, 1489, 1315, 1158, 1132, 772, 581.	2,42(s, 6H); 2,89(t, 2H, J=6,4 Hz); 4,88(t, 2H, J=6,4 Hz); 6,17(d, 1H, J=7,6 Hz); 6,44(d, 1H, J=3,1 Hz); 6,60(t, 1H, J=7,8 Hz); 7,16(d, 1H, J=3,3 Hz); 7,32(dd, 1H, J=7,9 Hz, J'=0,9 Hz); 7,53(m, 1H); 7,63-7,67(m, 2H); 8,04-8,09(m, 2H); 8,17(d, 1H, J=8,4 Hz); 8,75(m, 1H). (CD ₃ OD)
2g	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		57-65	3448, 2951, 1488, 1315, 1278, 1150, 1113, 1079, 861, 728, 648, 559.	2,40(s, 6H); 2,52(s, 3H); 3,08(t, 2H, J=5,7 Hz); 4,66(t, 2H, J=5,7 Hz); 6,36(d, 1H, 3,1 Hz); 6,70(m, 2H); 7,15(dd, 1H, J=7,0 Hz, J'=1,7 Hz); 7,24(d, 1H, J=3,1 Hz); 7,49(dd, 1H, J=8,6 Hz, J'=2,0 Hz); 7,91(d, 1H, J=2,0 Hz); 8,00(d, 1H, J=8,8 Hz). (DMSO-d ₆)

14390000 17 03

Ex	R _{1g}	R _{2g}	R _{3g}	R _{4g}	R _{5g}	R _{6g}	R _{7g}	ng	Ag	p.f. °C	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (solvente)
3g	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		137-140	2943, 1481, 1332, 1316, 1158, 1096, 764, 729, 668, 581.	2,33(s, 6 H); 2,78(m, 2 H); 4,24(m, 2 H); 6,46(d, 1H, J=3,1 Hz); 6,88(d, 1H, J=3,1 Hz); 7,00(t, 1H, J=7,8 Hz); 7,17(d, 1H, J=7,5 Hz); 7,40-7,49(m, 4H); 7,58 (m, 2H); 7,64(AB sys, 2H, J=8,4 Hz); 7,86(AB sys, 2H, J=8,4 Hz). (CDCl ₃).
4g	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		73-76	3448, 3110, 2928, 1485, 1459, 1316, 1270, 1238, 1182, 1124, 1091, 723, 622.	2,66(s, 6 H); 3,28(t, 2 H, J=5,4 Hz); 4,74(t, 2 H); 6,30(d, 1H, J=3,1 Hz); 6,64-6,70(m, 2H); 7,01(dd, 1H, J=6,5 Hz, J'=2,4 Hz); 7,19(d, 1H, J=3,1 Hz); 7,45(d, 1H, J=4,5 Hz); 7,89(d, 1H, J=4,5 Hz). (DMSO-d6)

04390 01003 1 03

Preparación de los compuestos de fórmula general (Ih):

Ejemplo 1h.- Preparación de 1-ciclohexanosulfonil-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5-nitro-1H-indol

A una solución de 1,0 g (3,9 mMol) de 3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5-nitro-1H-indol en 50ml de dimetilformamida anhidra se le añadieron a 0°C 468 mg (9,8 mMol) de hidruro sódico 50% en aceite y la mezcla se dejó en agitación durante 30 minutos. A continuación se añadieron 2,14g de cloruro de ciclohexanosulfonilo y se continuó la agitación durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua y se evaporó a sequedad. El crudo resultante se trató con bicarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó con sulfato sódico anh. y evaporó a sequedad, el sólido resultante se purificó por cromatografía obteniéndose 900 mg (57%) de 1-ciclohexanosulfonil-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5-nitro-1H-indol como un sólido amarillo.

Ejemplo 2h.- 5-cloro-1-ciclohexanosulfonil-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol

A partir de 770 mg (3,12 mMol) de 5-cloro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol y 1,7 g (9,36 mMol) de cloruro de ciclohexanosulfonilo se obtuvieron 900 mg (74%) del compuesto referido, por el procedimiento descrito en el ejemplo 1h, como un sólido amarillo.

Ejemplo 3h.- 5-amino-1-ciclohexanosulfonil-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol

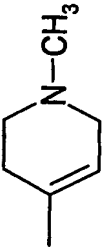
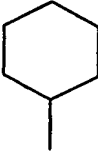
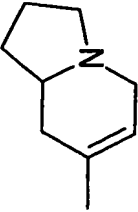
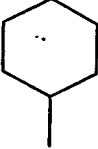
A una solución de 403 mg (1 mMol) de 1-ciclohexanosulfonil-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5-nitro-1H-indol en 200 ml de etanol se le añadieron 200 mg de Pd/C 5% húmedo al 50%. La suspensión resultante se hidrogenó a 25 psi de sobrepresión durante 20 horas. A continuación se filtró el catalizador y se evaporó a sequedad. El crudo resultante se purificó por cromatografía y se obtuvieron 150 mg (40%) del compuesto referido como un sólido crema

Ejemplo 4h.- Preparación del clorhidrato de 1-ciclohexanosulfonil-5-fluoro-3-(1,2,3,5,8,8a-hexahidro-indolizin-7-il)-1H-indol

A partir de 1,6 g (6,25 mMol) de 5-fluoro-3-(1,2,3,5,8,8a-hexahidro-indolizin-7-il)-1H-indol y 3,42 g (18,76 mMol) de cloruro de ciclohexanosulfonilo, por el procedimiento descrito en el ejemplo 1h, se obtuvieron 1,95 g (78%), de 1-ciclohexanosulfonil-5-fluoro-3-(1,2,3,5,8,8a-hexahidro-indolizin-7-il)-1H-indol como un aceite. A continuación, a una solución de 1,95 g (4,85 mMol) de 1-ciclohexanosulfonil-5-fluoro-3-(1,2,3,5,8,8a-hexahidro-indolizin-7-il)-1H-indol en 20 ml de etanol se añadieron 2 ml de una solución de etanol/HCl 6N precipitando un sólido que se recrystalizó de etanol obteniéndose 1,5 g (71%) del compuesto referido como un sólido blanco

Los rendimientos son indicativos y no se realizó ningún esfuerzo añadido para mejorarlos.

El punto de fusión y los datos espectroscópicos para la identificación de algunos de los compuestos objeto de la presente invención se indican en la tabla siguiente

Ex	R1h	R2h	R3h	R4h	R5h	R6h	nh	Ah	Sal	p.f. °C	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
3h		H	H	H	NH ₂	H	0		-	75 (desc)	3376, 2937, 2857, 2784, 1455, 1363, 1342, 1158, 1127, 987, 617, 565.	1,00-1,90(m, 10H); 2,40(s, 3H); 2,54(m, 2H); 2,66(m, 2H); 3,13(m, 3H); 6,16(m, 1H); 6,71(dd, 1H, J=8,8 Hz, J'=2,4 Hz); 7,09(d, 1H, J=2,2 Hz); 7,23(s, 1H); 7,67(d, 1H, J=8,8 Hz). (CDCl ₃)
4h		H	H	H	F	H	0		HCl	263 (desc)	3424, 2941, 2499, 2451, 1466, 1445, 1371, 1348, 1188, 1157, 1127, 649, 619.	1,18 (m, 3H); 1,38(m, 2H); 1,54(m, 1H); 1,73(m, 5H); 2,01(m, 2H); 2,31(m, 1H); 2,80(m, 1H); 3,09(m, 2H); 3,44(m, 1H); 3,68(m, 2H); 3,76(m, 1H); 4,10(m, 1H); 6,39 (s, 1H); 7,28(m, 1H); 7,78(m, 2H); 7,90(dd, 1H, J=9,0 Hz, J'=4,6 Hz);. (DMSO-d6)

4430 0003 1 06

Datos farmacológicos**(Compuestos de fórmula general Ia)**

- 5 De acuerdo con los métodos arriba descritos, se ha determinado el binding de compuestos piperidínicos 1,4-disustituídos de fórmula general (Ia) a los neuropéptidos Y_5 e Y_2 . Algunos valores de Y_5 se dan en la siguiente Tabla 1a.

10 **Tabla 1a**

Compuesto según el Ejemplo	Binding Neuropéptido Y_5
1a	50
2a	80,9
3a	36,3
5a	40,1

(Compuestos de fórmula general Ib)

El binding de los compuestos sulfonamídicos derivados de benzoxazinona de fórmulas generales (Ib) se determinó como se ha descrito anteriormente.

5

Los resultados de binding de algunos de estos compuestos se muestran en la siguiente tabla 1b:

Tabla 2b:		
Compuesto según el ejemplo:	% inhibición 10^{-6} M	K_i (nM)
1b	98.1 ± 4.0	51.7
3b		107.4
4b		246
5b		152
6b		165.9
7b	88	
8b	68	

10

(Compuestos de fórmula general 1c)

El binding de los derivados de sulfonamidas de fórmula general (1c) usados inventivamente se determinaron como se ha descrito anteriormente.

5

En la Tabla 1c siguiente se indican resultados de binding de algunos derivados de sulfonamidas.

10

Tabla 1c

Compuesto según ejemplo	% Inhibición 10^{-6} M	K_i (nM)
1c	$98,1 \pm 4,0$	0,28
3c	$96,6 \pm 5,2$	3,5
4c	$96,2 \pm 0,6$	9,3
5c	$101,2 \pm 0,1$	1,0
6c	$97,6 \pm 1,8$	8,7
7c	$103,0 \pm 7,9$	0,13
8c	$94,5 \pm 7,0$	0,76
9c	$96,8 \pm 3,7$	2,2
11c	101,3	0,98
13c	98,3	4,7
14c	$95,7 \pm 3,4$	24,3
15c	$97,4 \pm 0,8$	6,8
16c	$94,4 \pm 8,6$	21,2
17c	102,0	5,3

(Compuestos de fórmula general 1d)

La unión al receptor 5-HT₆ de los nuevos compuestos de fórmula general (1d) se determinó como se describe anteriormente.

5

Los resultados de binding para algunos de los compuestos objeto de la presente invención se indican en la tabla 1d siguiente:

Tabla 1d

Ejemplo	% Inhibición 10⁻⁶ M
1d	83.9
2d	104.3
3d	94.8
4d	46.6
5d	98.1
6d	55.8
7d	72.3

10

(Compuestos de fórmula general 1e)

La unión al receptor 5-HT₆ de los nuevos compuestos de fórmula general (1e) se determinó como se describe anteriormente.

15

Los resultados de binding para algunos de los compuestos objeto de la presente invención se indican en la tabla siguiente:

Tabla 1e

Ejemplo	K_i (nM)
3e	94,2
4e	112,4
11e	1,89
12e	104,6
13e	82,5
20e	84,8

(Compuestos de fórmula general If)

Pharmacological data:

- 5 La unión al receptor 5-HT₆ de los nuevos compuestos de fórmula general (I) se determinó como se describe anteriormente.

Los resultados de binding para algunos de los compuestos objeto de la presente invención se indican en la tabla siguiente:

Tabla

Ejemplo	% Inhibición 10⁻⁶ M	K_i (nM)
1f	98,6	90,2
2f	97,7	41,2
3f	95,3	19,8
4f	90,8	55,2
5f	93,4	129,4
6f	94,5	74,5
7f	95,1	118,6
8f	86,9	159,1

(Compuestos de fórmula general I_h)

Pharmacological data:

- 5 La unión al receptor 5-HT₆ de los nuevos compuestos de fórmula general (I) se determinó como se describe anteriormente.

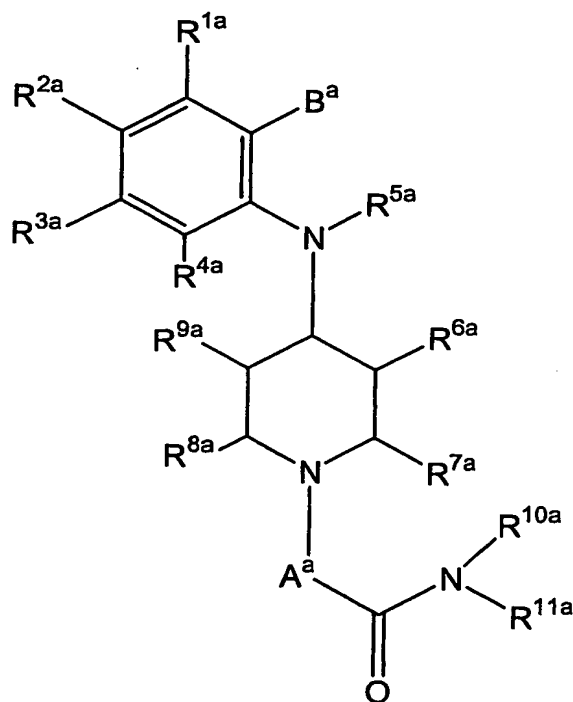
Los resultados de binding para algunos de los compuestos objeto de la presente invención se indican en la tabla siguiente:

10

Tabla		
Ejemplo	% Inhibition 10 ⁻⁶ M	K _i (nM)
1h	59,8 ± 3,0	
2h		98,2
3h		55,1
4h		191

Reivindicaciones:

1. Una combinación de sustancias activas, caracterizada porque contiene:
 - 5 (A) al menos un compuesto con afinidad por el receptor del neuropéptido Y (NPY) y
 - (B) al menos un compuesto con afinidad por el receptor 5-HT₆
- 10 2. La combinación según la reivindicación 1, caracterizada porque como componente (A) al menos un compuesto con afinidad por el receptor del neuropéptido Y5 (NPY5) está presente.
- 15 3. La combinación según la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque como componente (A) al menos un compuesto está presente, que es seleccionado del grupo constituido por los compuestos piperidínicos 1,4 disustituídos de fórmula general (Ia),



(Ia)

en la cual

R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^{4a} son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, un grupo nitro, ciano, $-OR^{12a}$, $-O-(C=O)R^{13a}$, $-(C=O)-OR^{13a}$, $-SR^{14a}$, $-SOR^{14a}$, $-SO_2R^{14a}$, $-NH-SO_2R^{14a}$, $-SO_2NH_2$ y $-NR^{15a}R^{16a}$,

R^{5a} representa hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, o un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido,

R^{6a} , R^{7a} , R^{8a} , R^{9a} son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente en hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, un grupo ciano y un grupo $-COOR^{17a}$,

A^a representa un miembro puente $-CHR^{18a}-$ o $-CHR^{18a}-CH_2-$,

B^a representa un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, un grupo COOR^{19a}, un grupo $-(C=O)R^{20a}$ o un grupo $-CH_2OR^{23a}$,

R^{10a} representa hidrógeno, un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

R^{11a} representa un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o bien

5 R^{10a} y R^{11a} junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener al menos un heteroátomo adicional como miembro del anillo y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

10 R^{12a} representa hidrógeno, un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo
15 opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

20 R^{13a} representa hidrógeno, un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse vía un grupo alquileo
25 opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo
30 opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

R^{14a} representa un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

R^{15a} y R^{16a} son cada uno independientemente seleccionados del grupo consistente en hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

o bien R^{15a} y R^{16a} junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático, que puede ser al menos monosustituido y/o contener al menos un heteroátomo adicional como miembro del anillo,

R^{17a} representa hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

10

R^{18a} representa hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

20

R^{19a} representa hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

30

R^{20a} representa hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo $NR^{21}R^{22}$,

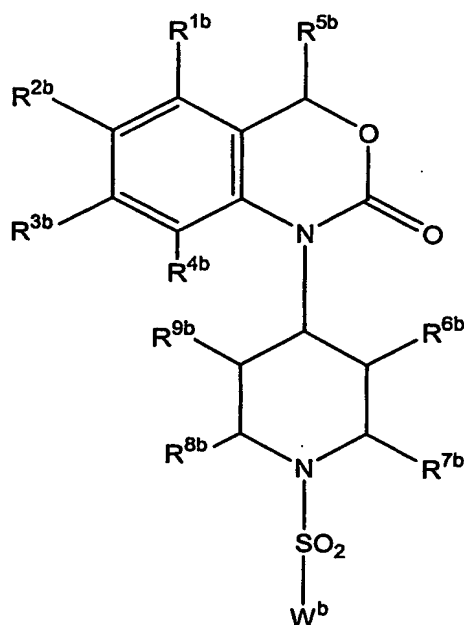
R^{21a} representa hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

R^{22a} representa hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

R^{23a} representa hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, que puede comprender al menos un heteroátomo como miembro de la cadena, o un grupo $-(C=O)R^{13a}$,

opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales, preferiblemente sus sales fisiológicamente aceptables, o solvatos correspondientes.

4. La combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque como componente (B) al menos un compuesto está presente, que es seleccionado del grupo constituido por los compuestos sulfonamídicos derivados de la benzoxazinona de fórmula general (Ib),



(Ib)

en la cual

R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} , R^{4b} son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, un grupo nitro, ciano, $-OR^{10b}$, $-O(C=O)R^{11b}$, $-(C=O)OR^{11b}$, $-SR^{12b}$, $-SOR^{12b}$, $-SO_2R^{12b}$, $-NH-SO_2R^{12b}$, $-SO_2NH_2$ y $-NR^{13b}R^{14b}$,

R^{5b} representa hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado o un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo,

R^{6b} , R^{7b} , R^{8b} , R^{9b} son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente en hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, un grupo ciano y un $-COOR^{15b}$,

W^b representa un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo o alquenileno, opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, un grupo NR^{16b}R^{17b} o un grupo COR^{18b},

R^{10b} representa hidrógeno, un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

R^{11b} representa hidrógeno, un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un

sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

R^{12b} representa un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

R^{13b} y R^{14b} son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente en hidrógeno, un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un

sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

o bien R^{13b} y R^{14b} junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener al menos un heteroátomo adicional como miembro del anillo,

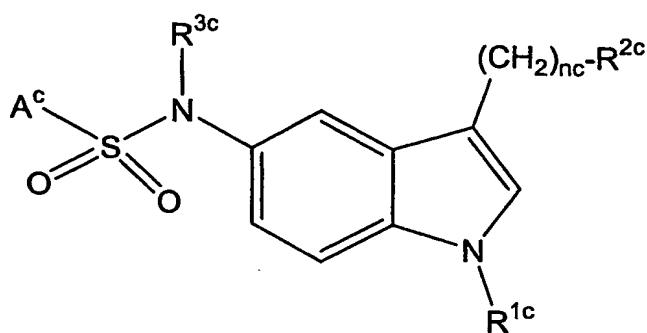
R^{15b} representa hidrógeno, un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

R^{16b} representa un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado,

R^{17b} representa un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, y

R^{18b} representa un radical arilo opcionalmente al menos monosustituido,

opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, o un solvato, respectivamente, y compuestos derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ic)



(Ic)

5 en la cual

10 R^{1c} representa hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical fenilo opcionalmente al menos monosustituido o un radical bencilo opcionalmente al menos monosustituido,

15 R^{2c} representa una mitad $-NR^{4c}R^{5c}$ o un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, el cual puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono- o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo,

20 R^{3c} representa hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido,

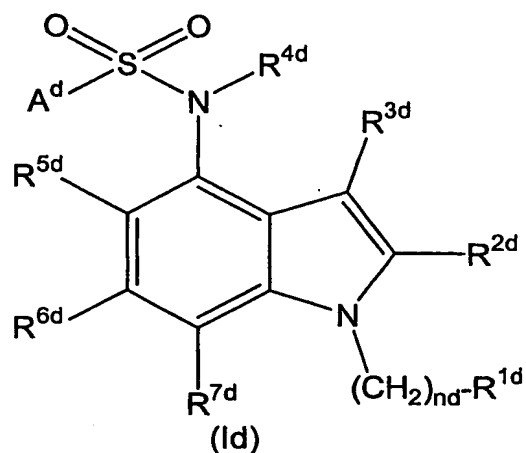
25 R^{4c} y R^{5c} , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, o

R^{4c} y R^{5c} junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener al menos un heteroátomo más como miembro del anillo y/o puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono- o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo,

A^c representa un sistema de anillo aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo alquenilo opcionalmente al menos monosustituido o un grupo alquinilo opcionalmente al menos monosustituido y/o puede contener al menos un heteroátomo como miembro de anillo en uno o más de sus anillos,

n_c representa 0, 1, 2, 3 o 4;

opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable correspondiente, o un solvato correspondiente, y compuestos de la fórmula general (Id)



en la cual

5 R^{1d} representa un radical $-NR^{8d}R^{9d}$ o un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, el cual puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono- o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo,

10 R^{2d} , R^{3d} , R^{5d} , R^{6d} y R^{7d} , idénticos o diferentes, representan hidrógeno, halogeno, nitro, alkoxy, ciano o un radical alifático saturado o insaturado lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido o un radical fenilo o heteroarilo, opcionalmente al menos monosustituido,

15 R^{4d} representa hidrógeno o un radical alifático saturado o insaturado lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido,

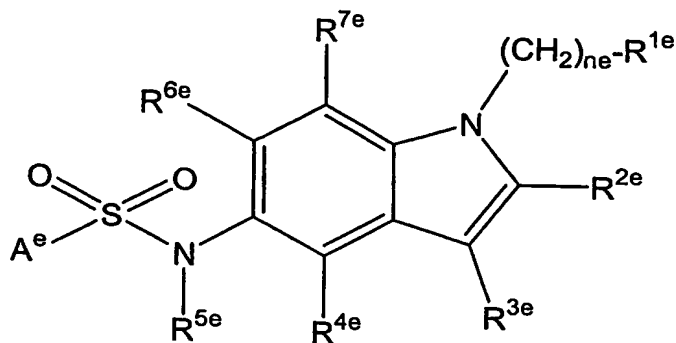
R^{8d} y R^{9d} , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un radical alifático lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, o

5 R^{8d} y R^{9d} junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener al menos un heteroátomo más como miembro del anillo y/o puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono- o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un
10 heteroátomo como miembro del anillo.

A^d representa un sistema de anillo aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo, alquenileno o alquinileno opcionalmente al menos monosustituido
15 y/o puede contener al menos un heteroátomo como miembro de anillo en uno o más de sus anillos,

n_d representa 0, 1, 2, 3 o 4;

20 opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable correspondiente, o un solvato
25 correspondiente, y compuestos derivado de sulfonamida de fórmula general (Ie)



(Ie)

en la cual

R^{1e} representa un radical $-NR^{8e}R^{9e}$ o un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, el cual puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono- o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo.

R^{2e} , R^{3e} , R^{4e} , R^{6e} y R^{7e} , idénticos o diferentes, representan hidrógeno, halogeno, nitro, alkoxy, ciano, o un radical alifático saturado o insaturado lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido o un radical fenilo o heteroarilo, opcionalmente al menos monosustituido.

R^{5e} representa hidrógeno o un radical alifático, saturado o insaturado lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido,

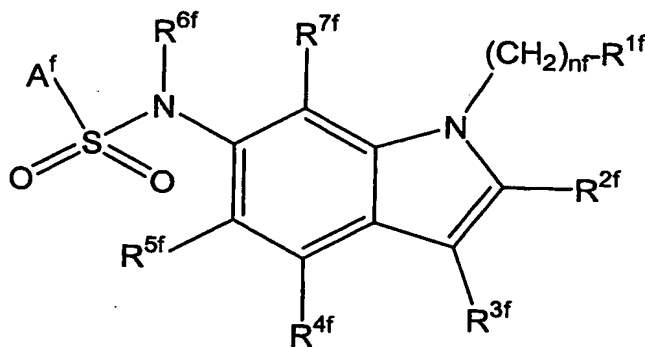
R^{8e} y R^{9e} , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un radical alifático saturado o insaturado lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, o

R^{8e} y R^{9e} junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener al menos un heteroátomo más como miembro del anillo y/o puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono- o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo.

Ae representa un sistema de anillo aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo, alquenileno o alquinileno opcionalmente al menos monosustituido y/o puede contener al menos un heteroátomo como miembro de anillo en uno o más de sus anillos,

ne representa 0, 1, 2, 3 o 4;

opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable correspondiente, o un solvato correspondiente, y compuestos derivados de sulfonamidas de fórmula general (If)



(If)

en la cual

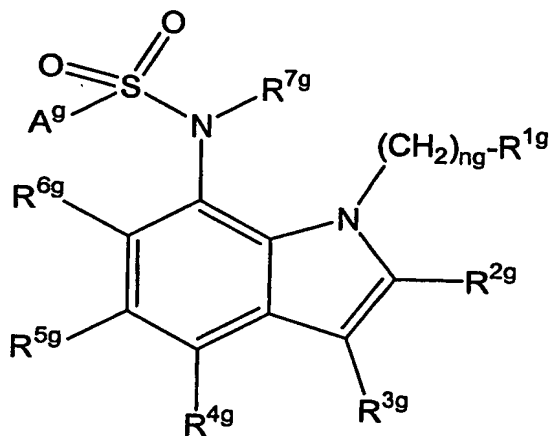


- 5 R^{1f} representa un radical $-NR^{8f}R^{9f}$ o un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, el cual puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono- o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo.
- 10 $R^{2f}, R^{3f}, R^{4f}, R^{5f}$ y R^{7f} , idénticos o diferentes, representan hidrógeno, halogeno, nitro, alkoxy, ciano o un radical alifático saturado o insaturado lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido o un radical fenilo o heteroarilo, opcionalmente al menos monosustituido.
- 15 R^{6f} representa hidrógeno o un radical alifático saturado o insaturado lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido,
- 20 R^{8f} y R^{9f} , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un radical alifático saturado o insaturado lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, o
- 25 R^{8f} y R^{9f} junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener al menos un heteroátomo más como miembro del anillo y/o puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono- o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo.

A^f representa un sistema de anillo aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo, alquenileno o alquinileno opcionalmente al menos monosustituido y/o puede contener al menos un heteroátomo como miembro de anillo en uno o más de sus anillos,

nf representa 0, 1, 2, 3 o 4;

opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable correspondiente, o un solvato correspondiente, y compuestos derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ig)



(Ig)

en la cual

R^{1g} representa un radical $-NR^{8g}R^{9g}$ o un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, el cual puede condensarse con un sistema anular cicloalifático

mono- o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo.

5 R^{2g} , R^{3g} , R^{4g} , R^{5g} y R^{6g} , idénticos o diferentes, representan hidrógeno, halogeno, nitro, alkoxy, ciano, o un radical alifático saturado o insaturado lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido o un radical fenilo o heteroarilo, opcionalmente al menos monosustituido.

10 R^{7g} representa hidrógeno o un radical alifático saturado o insaturado lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido,

R^{8g} y R^{9g} , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un radical alifático saturado o insaturado lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, o

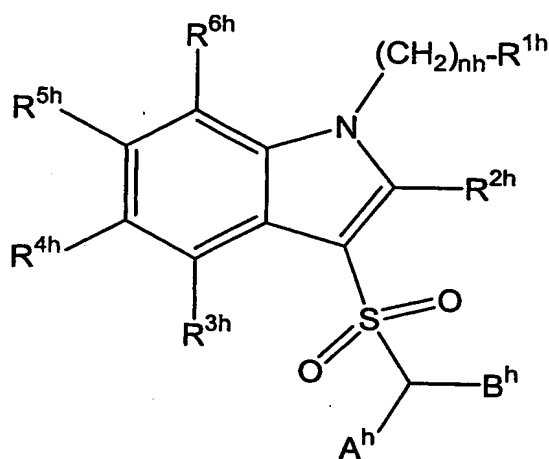
15 R^{8g} y R^{9g} junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener al menos un heteroátomo más como miembro del anillo y/o puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono- o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo.

20 A^g representa un sistema de anillo aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo, alquenileo o alquinileo opcionalmente al menos monosustituido y/o puede contener al menos un heteroátomo como miembro de anillo en uno o más de sus anillos,

30

ng representa 0, 1, 2, 3 o 4;

opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable correspondiente, o un solvato correspondiente, y compuestos derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ih)



(Ih)

en la cual

R^{1h} representa un radical -NR^{7h}R^{8h} o un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, el cual puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono- o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo,

$R^{2h}, R^{3h}, R^{4h}, R^{5h}$ y R^{6h} , idénticos o diferentes, independientemente representan un grupo hidrógeno, halogeno, ciano, nitro, C_{1-6} -alqu(en/in)il, C_{1-6} -alcoxi, C_{1-6} -alquiltio, hidroxí, trifluorometil, C_{3-8} -cicloalqu(en)il, C_{1-6} -alquilcarbonil, fenilcarbonil o un grupo $-NR^{9h}R^{10h}$ en el cual R^{9h} y R^{10h} se definen como R^{7h} y R^{8h} .

R^{7h} y R^{8h} , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un radical alifático saturado o insaturado lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, o

R^{7h} y R^{8h} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener al menos un heteroátomo más como miembro del anillo y/o puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono- o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo.

A^h y B^h idénticos o diferentes, representan un radical alifático saturado o insaturado lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, o

A^h y B^h junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquílico, saturado o no saturado pero no aromático, opcionalmente al menos monosustituido.

nh representa 0, 1, 2, 3 o 4;

opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable correspondiente, o un solvato correspondiente.

5. La combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque está constituida por 1-99 % en peso del componente (A) y 99-1 % en peso del componente (B), mas preferiblemente 10-80 % en peso del componente (A) y 90-20 % en peso del componente (B), refiriendose estos porcentajes a el peso total de ambos componentes (A) y (B).
6. Un medicamento, caracterizado porque contiene una combinación de sustancias activas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y opcionalmente uno o más adyuvantes farmacológicamente aceptables.
7. El medicamento según la reivindicacion 6 para la regulación simultánea de los receptores de neuropéptido Y y de los receptores de 5-HT₆, para la regulación del apetito, para el mantenimiento, incremento, o reducción del peso corporal, para la profilaxis y/o tratamiento de los desordenes relacionados con la ingestión de alimentos, preferiblemente para la profilaxis y/o tratamiento de obesidad, anorexia, caquexia, bulimia, diabetes, preferiblamente diabetes de tipo II (no insulino dependiente) o para la profilaxis y/o tratamiento de los desordenes del tracto gastrointestinal, preferiblemente del síndrome de colon irritable, para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos del sistema nervioso periférico, trastornos del sistema nervioso central, artritis, epilepsia, ansiedad, pánico, depresión, trastornos cognitivos, trastornos de la memoria, enfermedades cardiovasculares, procesos de demencia senil, tales como, Alzheimer, Parkinson y/o Huntington, esquizofrenia, psicosis,

hiperkinesia infantil (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder), dolor, síndrome hipertensivo, enfermedades inflamatorias, enfermedades inmunológicas, o para la mejora de la cognición.

- 5 8. Uso de la combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento para la regulación simultánea de los receptores de neuropéptido Y5 y de los receptores de 5-HT₆.
- 10 9. Uso de la combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento para la regulación del apetito.
- 15 10. Uso de la combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento para el mantenimiento, incremento, o reducción del peso corporal.
- 20 11. Uso de la combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de los desordenes relacionados con la ingestión de alimentos, preferiblemente para la profilaxis y/o tratamiento de obesidad, anorexia, caquexia, bulimia, diabetes de tipo II (no insulino dependiente).
- 25 12. Uso de la combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de los desordenes del tracto gastrointestinal, preferiblemente del síndrome de colon irritable.
- 30 13. Uso de la combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos del sistema nervioso periférico.

14. Uso de la combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos del sistema nervioso central.
- 5 15. Uso de la combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de la artritis.
- 10 16. Uso de la combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de la epilepsia.
- 15 17. Uso de la combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de la ansiedad.
- 20 18. Uso de la combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento del pánico.
- 25 19. Uso de la combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de la depresión.
- 30 20. Uso de la combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de los trastornos cognitivos.
21. Uso de la combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de los trastornos de la memoria.



22. Uso de la combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de las enfermedades cardiovasculares.
- 5 23. Uso de la combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de los procesos de demencia senil, preferiblemente enfermedad Alzheimer, enfermedad Parkinson y/o enfermedad Huntington.
- 10 24. Uso de la combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de la esquizofrenia.
- 15 25. Uso de la combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de la psicosis.
- 20 26. Uso de la combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de la hiperkinesia infantil (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder).
- 25 27. Uso de la combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento del dolor.
- 30 28. Uso de la combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento del síndrome hipertensivo.

29. Uso de la combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades inflamatorias.
- 5 30. Uso de la combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades inmunológicas.
- 10 31. Uso de la combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento para la mejora de la cognición.
- 15 32. Una formulación farmacéutica, caracterizada porque contiene una combinación de sustancias activas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y opcionalmente uno o más adyuvantes farmacológicamente aceptables.
- 20 33. La formulación farmacéutica según la reivindicación 32, caracterizada porque está presente en forma farmacéuticas solidas como comprimidos, comprimidos masticables, gomas de mascar, grageas, cápsulas, supositorios, preparaciones en polvo, sistemas terapéuticos transdérmicos, sistemas terapéuticos transmucuales, o en formas farmacéuticas liquidas o semi-liquidas como gotas o como jugo, jarabe, solución, emulsión, suspensión, preferiblemente en forma de comprimidos, cápsulas, gotas o solución.
- 25 34. La formulación farmacéutica según la reivindicación 32, caracterizada porque está presente en forma de múltiples partículas, de preferencia, microcomprimidos, microcápsulas, microesferoides, gránulos, cristales o pelotillas (pellets), opcionalmente comprimidos en un comprimido, llenados en una cápsula o suspendidos en un líquido adecuado.
- 30

35. La formulación farmacéutica según una o mas de las reivindicaciones 32-34, caracterizada porque es para aplicación oral, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intratecal, epidural, bucal, sublingual, pulmonar, rectal, transdérmica, nasal o intracerebroventricular, preferiblemente oral o intravenosa.
36. La formulación farmacéutica según una o mas de las reivindicaciones 32 a 35, caracterizada porque por al menos uno de los componentes de la combinación sustancia activa (A) o (B) está presente al menos parcialmente en forma retardada.
37. La formulación farmacéutica según la reivindicación 36, caracterizada porque el medicamento posee al menos una cubierta o una matriz que comprende al menos un material retardante de la liberación de las sustancias activas.
38. La formulación farmacéutica según la reivindicación 37, caracterizada porque el material retardante de la liberación de las sustancias activas se basa en un polímero natural, semisintético o sintético, no hidrosoluble, opcionalmente modificado, o en una cera, o grasa, o alcohol graso natural, o ácido graso semisintético o sintético, o en una mezcla de al menos dos de los compuestos arriba mencionados.
39. La formulación farmacéutica según la reivindicación 38, caracterizada porque el polímero no hidrosoluble se basa en una resina acrílica que preferiblemente se selecciona a partir del grupo de poli(met)acrilatos, polidialquilamino(C₁₋₄)alquilo(C₁₋₄) (met)acrilatos y/o copolímeros, o en una mezcla de al menos dos de los polímeros arriba mencionados.
40. La formulación farmacéutica según la reivindicación 38, caracterizada porque los polímeros no hidrosolubles son derivados de celulosa, preferiblemente alquilcelulosa, y más preferiblemente aún, etilcelulosa o ésteres de celulosa.

41. La formulación farmacéutica según la reivindicación 38, caracterizada porque la cera es cera de carnauba, cera de abejas, glicerolmonoestearato, glicerolmonobehenato, glicerolditripalmitoestearato, cera microcristalina, o una mezcla de al menos dos de estos componentes.
42. La formulación farmacéutica según una o más de las reivindicaciones 38 a 41, caracterizada porque los polímeros se han utilizado en combinación con uno o más plastificantes.
43. La formulación farmacéutica según una o más de las reivindicaciones 36-42, caracterizada porque además de la forma retardada, por lo menos uno de los componentes de sustancia activa (A) o (B) está presente en forma no retardada.